Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

04 75 16

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No** 04-75116

54 **TÍTULO** "Derivados de Dihidrobenzodiazepin-2-ona para el tratamiento de desordenes neurologicos"

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D 401/10 A61K 31/553

71 **SOLICITANTE** F Hoffmann la Roche AG

DOMICILIO Basilea, Suiza

74 **APODERADO** Alicia Hoyos de Ricaurte
T.P. 53 215
Código 231

22 **BOGOTÁ, D C,**

(FORMA P 10)

OF
55

PETITORIO

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04075116 00000000 Folios: 511
Fecha (AMD): 2004-08-03 16:57:55
Tramite : 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: 124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea, Suiza. Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza Lugar de Constitución: Suiza Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá- Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: ADAM, Geo; GOETSCHI, Erwin; WICHMANN, Juergen y WOLTERING, Thomas, Johannes. Dirección: Untere Staltenstrasse 8, 79650 Schopfheim; Landhofweg 23, CH-4153 Reinach; Im Wolfischbuehl 32, 79585 Steinen y Riedlistrasse 13, 79576 Weil am Rhein. Nacionalidad o Domicilio: Alemania y Suiza	

(5) PCT (86)
Solicitud Internacional No. PCT/EPO3/00859 Fecha: 28/01/03
Publicación Internacional No. WO 03/066623 A1 Fecha: 14/08/03

(6) Título (54) "DERIVADOS DE DIHIDROBENZODIAZEPIN-2-ONA PARA EL TRATAMIENT DE DESORDENES NEUROLOGICOS"

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 401/10 A61K31/5513

(8) Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EP	06.02.2002	02002012.9

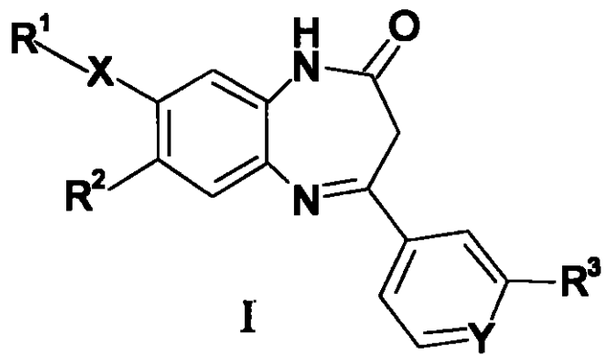
(9) Comprobante de Pago No. 04- 58,638 **Fecha:** Julio 26 de 2004

1

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [x] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] 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.
- [x] 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.
- [x] Otros Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Capitulo Reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase Internacional con su traducción y Anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**



I

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA

FIRMA:

C.C.39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

2

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 04075116 00000000 Folios: 511
Fecha (AMD): 2004-08-03 16:57:55
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - 39,639
FECHA : JULIO 26 DE 2004

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	28715674	26/07/2004	14,980,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL : 9	422,000.

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **GUSTAVO TAMAYO y/o ANGELA MARIA RESTREPO y/o ALICIA LLOREDA** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Código 231

TRADUCCION OFICIAL NO. 075-2001

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

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

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

El Certificado notarial se encuentra firmado por Beat Burgin y tiene el siguiente sello:
BEAT BURGIN * NOTARIUS BASILIENSIS
No. Prot. Nota. 50/2001

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

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
22 JUN 2004
NOTARIO

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. PULECIO MAYORGA
Traductor é Intérprete Oficial
Resol. No. 0177 del/97 MinJusticia

TRADUCCION OFICIAL No. 8307

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

---

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

APOSTILLA

(Convención de La Haya)

1. País: Suiza
   Este documento público
2. Ha sido firmado por el Lic. iur. B. Bürgin
3. Actuando en calidad de notario público
4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea) 6. el 7 de marzo 2001
7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel
8. bajo el No 2.129/ 3.585
9. Sello Cancillería de Estado de la ciudad de Basel (Basilea)
10. Firma Fdo.: firma ilegible Heidi Fischer

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

Bogotá, 24 de abril 2001.

22 JUN 2004

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

LUZ ARRIAGA DE HERBEIN
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No. 6981 Minjusticia

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES

42808

COTA FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑA LAS FUNCIONES INDICADAS

SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2001 APR 2[illegible] 08

JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFE DE BOGOTA D.C.

27 JUN 2004

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

COMO NOTARIO MEDIO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA CORRESPONDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

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

6

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

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

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

hereby appoint, JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses, cancellations and administrative injunction proceedings; to draw up specifications; to file amendments, oppositions and appeals, to pay all instalments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize the said agents to act on our behalf, as complainants or defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrations, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents appointed by them may do for our benefit.

We also authorize doctors JOSE ANTONIO LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or ANGELA MARIA RESTREPO and/or ALICIA LLOREDA and/or JOSE LLOREDA CAMACHO, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Dado y firmado February 28, 2001

Given and signed this

Dr. H.-F. Czekay
Assistant Manager

Dr. W. Spoden
Holder of Procuration

SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)

Diese öffentliche Urkunde

2. ist unterschrieben von Lic. iur. B. Burgen

3. in seiner Eigenschaft als Notar

4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der)

Bes.Zigt -7. März 2001

5. in Basel (Stadt) 6. am

7. durch die Staat-Kanzlei des Kantons Basel-Stadt

8. unter Nr. 2725/3'5

9. Siegel/Stempel: 10. Unterschrift:

Heidi Fischer

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
Ciudad Basilea (ss
de
Hoy 2 de Marzo de 2001 comparecieron Dr. H.-F. Czekay y Dr. W. Spoden, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que son Asistentes de Gerencia de F.Hoffmann-La Roche AG la compañía nombrada en el documento, que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, y legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que dicho declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por el cual se da fe del 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 de los 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 declaración juramentada es prueba suficiente de lo anterior sobre que ella versa son ciertos los hechos. Y en fe de lo cual doy fe.

NOTARIO (E)

Not. Pol. Nr. 50/2001

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America Switzerland
State of Basle- (ss
County of City
On this 2nd day of March , 2001 .
personally Dr. H.-F. Czekay and Dr. W. Spoden came
to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the they are Assistant Manager and Holder of Produration of F.Hoffmann-La Roche AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Switzerland, domiciled at the City of Basel, Switzerland, and legally constituted for a period of tenure not yet expired; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of incorporation of said Corporation executed at Switzerland, 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.

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

7

Item		Expediente No	No de Folio
		No de Unidades	√
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA X	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:
No contiene Dsk Fmcl

Folio 7 Arte Final

Folio 8 y 9 Extracto de Publicacion

Folio 10 Tarjeta Autor

Folio 11 Tarjeta Tematica

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/00859

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC7 C07D401/10 C07D403/10 C07D401/14 A61K31/5513 A61P25/00 A61P25/28
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

IPC7 C07D A61K A61P

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

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

EPO-Interno, Dato WPI , PAJ, Dato CHEM ABS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 01 29011 A (HOFFMANN LA ROCHE) 26 de abril de 2001 (2001-04-26) reivindicaciones 3,6,7 páginas 17-19; tabla 1	1-25, 27-29
P,X	WO 01 29012 A (HOFFMANN LA ROCHE) 26 de abril de 2001 (2001-04-26) reivindicaciones 3,6,7 páginas 12-14; tabla 1	1,25, 27-29

☐ En el recuadro C se enumeran más documentos.

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

* Categorías especiales de documentos citados:

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

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

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

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

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

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

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

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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
7 de mayo de 2003	15/05/2003
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 Seitner, I

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

INFORMACIÓN EN MIEMBROS FAMILIA DE PATENTES

Solicitud Internacional No.
PCT/EP 03/00859

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda			Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
WO	0129011	A	26-04-2001	AU	7910200	A	30-04-2001
				BR	0014859	A	16-07-2002
				CA	2386974	A1	26-04-2001
				CN	1379765	T	13-11-2002
				CZ	20021653	A3	14-08-2002
				WO	0129011	A2	26-04-2001
				EP	1224174	A2	24-07-2002
				NO	20021690	A	10-04-2002
				TR	200201023	T2	23-09-2002
				US	6407094	B1	18-06-2002
WO	0129012	A	26-04-2001	AU	1020401	A	30-04-2001
				BR	0014761	A	02-07-2002
				CA	2386980	A1	26-04-2001
				CN	1379764	T	13-11-2002
				WO	0129012	A2	26-04-2001
				EP	1224175	A2	24-07-2002
				NO	20021691	A	10-04-2002
				TR	200201026	T2	21-08-2002
				US	6509328	B1	21-01-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP 03/00859

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/10 C07D403/10 C07D401/14 A61K31/5513 A61P25/00 A61P25/28

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, PAJ, 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.
X	WO 01 29011 A (HOFFMANN LA ROCHE) 26 April 2001 (2001-04-26) claims 3,6,7 page 17-19; table 1	1-25, 27-29
X	WO 01 29012 A (HOFFMANN LA ROCHE) 26 April 2001 (2001-04-26) claims 3,6,7 page 12-14; table 1	1-25, 27-29

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

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
7 May 2003	15/05/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Seltner, I

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/00859

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0129011 A	26-04-2001	AU 7910200 A	30-04-2001
		BR 0014859 A	16-07-2002
		CA 2386974 A1	26-04-2001
		CN 1379765 T	13-11-2002
		CZ 20021653 A3	14-08-2002
		WO 0129011 A2	26-04-2001
		EP 1224174 A2	24-07-2002
		NO 20021690 A	10-04-2002
		TR 200201023 T2	23-09-2002
		US 6407094 B1	18-06-2002
WO 0129012 A	26-04-2001	AU 1020401 A	30-04-2001
		BR 0014761 A	02-07-2002
		CA 2386980 A1	26-04-2001
		CN 1379764 T	13-11-2002
		WO 0129012 A2	26-04-2001
		EP 1224175 A2	24-07-2002
		NO 20021691 A	10-04-2002
		TR 200201026 T2	21-08-2002
		US 6509328 B1	21-01-2003

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

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
14 de Agosto de 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/066623 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 401/10, 403/10, 401/14, A61K 31/5513, A61P 25/00, 25/28

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP03/00859

(22) Fecha de Registro Internacional: 28 de Enero de 2003 (28.01.2003)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
02002012.9 6 de febrero de 2002 (06.02.2002) EP

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

(72) Inventores: ADAM, Geo; Untere Stiltenstrasse 8, 79650 Schopfheim (DE). GOETSCHI, Erwin; Landhofweg 23, CH-4153 Reinach (CH). WICHMANN, Juergen; Im Wolfischbuehl 32, 79585 Steinen (DE). WOLTERING, Thomas, Johannes; Riedlistrasse 13, 79576 Weil am Rhein (DE).

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

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

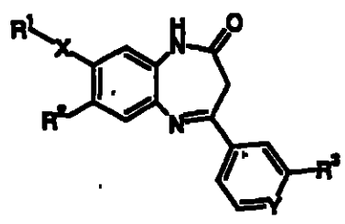
(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), Patente OAPI (BF, BJ,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

Publicado:

– con reporte de Búsqueda Internacional

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

(54) Título: DERIVADOS DE DIHIDROBENZODIAZEPIN-2-ONA PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES NEUROLÓGICOS



(I)

(57) Resumen: Esta invención se refiere a derivados de dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona de fórmula general: (Formula I); en donde R^1, R^2, X e Y son tal como se han definido en la especificación y R^3 es un heterociclo aromático de seis miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno o un piridina-N-óxido de forma que además se define en la especificación. La invención además se refiere a medicamentos que contienen estos compuestos, un proceso para su preparación así como su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos crónicos y/o agudos.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
14 August 2003 (14.08.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/066623 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 401/10, 403/10, 401/14, A61K-31/5513, A61P 25/00, 25/28

(21) International Application Number: PCT/EP03/00859

(22) International Filing Date: 28 January 2003 (28.01.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
02002012.9 6 February 2002 (06.02.2002) EP

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

(72) Inventors: ADAM, Geo; Untere Staltenstrasse 8, 79650 Schopfheim (DE). GOETSCHI, Erwin; Landhofweg 23, CH-4153 Reinach (CH). WICHMANN, Juergen; Im Wolfischbuehl 32, 79585 Steinen (DE). WOLTERING, Thomas, Johannes; Riedlistrasse 13, 79576 Weil am Rhein (DE).

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

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

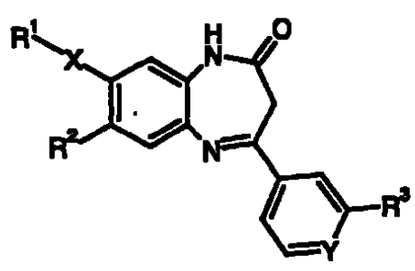
(84) Designated States *(regional)*: ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,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

Published:
— *with international search report*

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 03/066623 A1

(54) Title: DIHYDROBENZODIAZEPIN-2-ONE DERIVATIVES FOR THE TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS



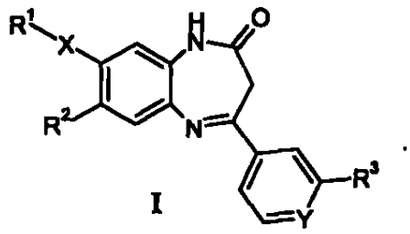
(I)

(57) Abstract: This invention relates to dihydro-benzo [b] [1, 4] diazepin-2-one derivatives of the general formula: (Formula I); wherein R^1, R^2, X and Y are as defined in the specification and R^3 is a six-membered aromatic heterocycle containing 1 to 3 nitrogen atoms or a pyridine-N-oxide as further 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.

CAPITULO REIVINDICATORIO COMO FUE ORIGINALMENTE PRESENTADO EN FASE INTERNACIONAL JUNTO CON SU TRADUCCION

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general



I

en donde

X es un enlace simple o un grupo etinodiilo; y en donde

en caso de que X sea un enlace simple,

R^1 es hidrógeno,

ciano,

halógeno,

alquilo inferior,

alcoxilo inferior,

fluoro-alquilo inferior,

fluoro-alcoxilo inferior,

pirrol-1-ilo, o

fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo inferior o fluoro-alquilo inferior;

o en caso de que X sea un grupo etinodiilo,

R^1 es fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo inferior o fluoro-alquilo inferior;

y en donde

R^2 es hidrógeno,

alquilo inferior,
alquenilo inferior,
alcoxilo inferior,
halógeno,
-NR'R'',
pirrolidin-1-ilo,
piperidin-1-ilo,
morfolina-4-ilo,
fluoro-alquilo inferior,
fluoro-alcoxilo inferior, o
alcoxilo inferior-$(etoxi)_m$;

m es 1, 2, 3 ó 4;

R' es hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo;

R'' es hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo;

Y es -CH= o =N-;

R^3 es un heterociclo aromático de seis miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno o un piridina-N-óxido, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior-alquilamino inferior, hidroxilo inferior-alquilamino inferior, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por flúoro, -NR'R'', hidroxilo, alcoxilo inferior, pirrolidin-1-ilo,

azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo,

en donde R' y R'' tienen el significado especificado anteriormente;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde

X es un enlace simple o un grupo etinodiilo; y en donde

en caso de que X sea un enlace simple,

R^1 es hidrógeno,

ciano,

halógeno,

alquilo inferior,

alcoxilo inferior,

fluoro-alquilo inferior,

fluoro-alcoxilo inferior,

pirrol-1-ilo, o

fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo inferior o fluoro-alquilo inferior;

o en el caso de que X sea un grupo etinodiilo,

R^1 es fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo inferior o fluoro-alquilo inferior;

y en donde

R^2 es hidrógeno,
alquilo inferior,
alcoxilo inferior,
halógeno,
-NR'R'',
pirrolidin-1-ilo,
piperidin-1-ilo,
morfolina-4-ilo,
fluoro-alquilo inferior,
fluoro-alcoxilo inferior, o
alcoxilo inferior-$(etoxi)_m$;

m es 1, 2, 3 ó 4;

R' es hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo;

R'' es hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo;

Y es -CH= o =N-;

R^3 es un heterociclo aromático de seis miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, que esta sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, $-(CH_2)_n$-C(O)-OR'', $-(CH_2)_n$-C(O)-NR'R'', $-(CH_2)_n$-SO_2-NR'R'', $-(CH_2)_n$-$C(NH_2)$=NR'', hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, -NR'R'', hidroxilo, alcoxilo inferior, ciano o carbamoiloxilo; en donde R' y R'' tienen el significado especificado anteriormente;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

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

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, en donde Y es -CH=.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^3 es piridilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior-alquilamino inferior, hidroxilo inferior-alquilamino inferior, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, -NR'R'', hidroxilo, alcoxilo inferior, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, y R' y R'' son independientemente seleccionados uno del otro de hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^1 es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior o fluoro-alquilo inferior.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^1 es hidrógeno o alquilo inferior.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en 8-metil-4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-trifluorometil-1,3-

dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-metil-7-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^1 es halógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, cuyo compuesto se selecciona a partir del grupo consistente en
7,8-dicloro-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7,8-dicloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-7-metil-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-4-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-7-metil-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7,8-dicloro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-fluoro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y
7,8-dicloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^1 es trifluorometilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en
7-dimetilamino-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-dimetilamino-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-etoxi-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-4-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

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

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

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

7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-dimetilamino-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-metil-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-

dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-metoxi-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-etoxi-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-ciclopropilmetoxi-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-etil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y
4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

13. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^1 es pirrol-1-ilo o fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo inferior o fluoro-alquilo inferior.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en
8-(2-fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-(2-fluoro-fenil)-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-(2-fluoro-fenil)-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

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

15. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, n donde R^1 es fluoro-alcoxilo inferior.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, cuyo compuesto es
4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometoxi-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

17. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^3 es pirazinilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior-alquilamino inferior, hidroxilo inferior-alquilamino inferior, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, -NR'R'', hidroxilo, alcoxilo inferior, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, y R' y R'' son independientemente seleccionados uno del otro de hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en
8-cloro-7-metil-4-(3-pirazin-2-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-metil-4-(3-pirazin-2-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-

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

19. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^3 es pirimidinilo o piridazinilo, que están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior-alquilamino inferior, hidroxilo inferior-alquilamino inferior, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, $-NR'R''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, y R' y R'' son independientemente seleccionados uno del otro de hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en
8-cloro-7-metil-4-(3-piridazin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-metil-4-(3-piridazin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-(2-fluoro-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y
4-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

21. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, n donde R^3 es piridina-N-óxido, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior-alquilamino inferior, hidroxilo inferior-alquilamino inferior, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, $-NR'R''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, y R' y R'' se seleccionan independientemente uno del otro de hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo.

22. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, en donde Y es -N=.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en
4-[2,3']bipiridinil-4-il-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y
7-metil-4-(2'-metil-[2,4']bipiridinil-4-il)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

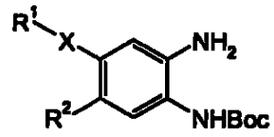
24. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

25. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 24 para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos

crónicos y/o agudos incluyendo psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

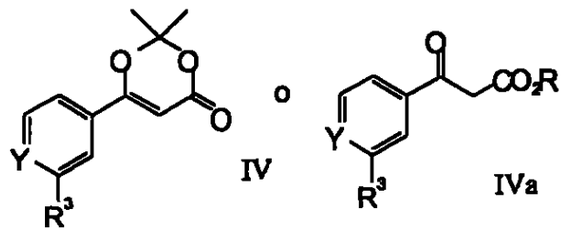
26. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I tal como se definen en la reivindicación 1, cuyo proceso comprende

reaccionar un compuesto de fórmula II



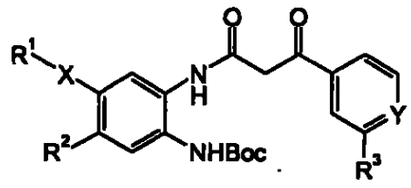
II

con un compuesto de fórmula



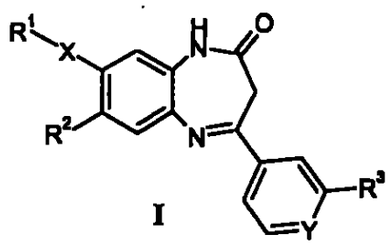
IV o IVa

en donde R es etilo o butilo, para dar un compuesto de fórmula III



III

que a continuación se somete a la desprotección del grupo amino y ciclación, para obtener un compuesto de fórmula



I

en donde R^1, R^2, R^3, X e Y son tal como se describen anteriormente,

y, si se desea,

se puede convertir el compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, siempre que se prepare mediante un proceso tal como se reivindica en la reivindicación 26 o mediante un método equivalente.

28. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para el tratamiento o prevención de enfermedades.

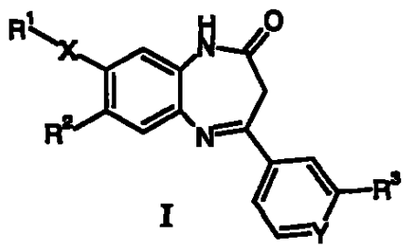
29. El uso de uno o más compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 23 y/o una o más de sus sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables para la elaboración de medicamentos para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos crónicos y/o agudos incluyendo psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

30. La invención tal como se ha descrito hasta aquí.

***

Claims

1. Compounds of general formula



I

wherein

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

in case X is a single bond,

R^1 is hydrogen,
cyano,
halogen,
lower alkyl,
lower alkoxy,
fluoro-lower alkyl,
fluoro-lower alkoxy,
pyrrol-1-yl, or
phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen, lower alkyl or fluoro-lower alkyl;

or in case X is an ethynediyl group,

R^1 is phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen, lower alkyl or fluoro-lower alkyl;

and wherein

R^2 is hydrogen,
lower alkyl,
lower alkenyl
lower alkoxy,
halogen,
-NR'R",
pyrrolidin-1-yl,

piperidin-1-yl,
morpholine-4-yl,
fluoro-lower alkyl,
fluoro-lower alkoxy, or
lower alkoxy-(ethoxy)$_m$;

m is 1, 2, 3 or 4;

R' is hydrogen, lower alkyl or C_3-C_6-cycloalkyl;

R" is hydrogen, lower alkyl or C_3-C_6-cycloalkyl;

Y is –CH= or =N-;

R^3 is a six-membered aromatic heterocycle containing 1 to 3 nitrogen atoms or a pyridine-N-oxide, which rings are unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of
halogen, fluoro-lower alkyl, fluoro-lower alkoxy, cyano, amino, lower alkylamino, lower alkoxy-lower alkylamino, lower hydroxy-lower alkylamino,
-$(CH_2)_n$-C(O)-OR", -$(CH_2)_n$-C(O)-NR'R", -$(CH_2)_n$-SO_2-NR'R",
-$(CH_2)_n$-C(NH_2)=NR", hydroxy, lower alkoxy, lower alkylthio, C_3-C_6-cycloalkyl and lower alkyl, which is optionally substituted by fluoro, -NR'R", hydroxy, lower alkoxy, pyrrolidin-1-yl, azetidin-1-yl, cyano or carbamoyloxy,
whereby R' and R" have the meaning specified above;

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

and their pharmaceutically acceptable addition salts.

2. Compounds of formula I according to claim 1,

wherein

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

in case X is a single bond,

R^1 is hydrogen,
cyano,
halogen,
lower alkyl,
lower alkoxy,
fluoro-lower alkyl,
fluoro-lower alkoxy,

pyrrol-1-yl, or
phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen, lower alkyl or fluoro-lower alkyl;

or in case X is an ethynediyl group,

R^1 is phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen, lower alkyl or fluoro-lower alkyl;

and wherein

R^2 is hydrogen,
lower alkyl,
lower alkoxy,
halogen,
-NR'R",
pyrrolidin-1-yl,
piperidin-1-yl,
morpholine-4-yl,
fluoro-lower alkyl,
fluoro-lower alkoxy, or
lower alkoxy-$(ethoxy)_m$;

m is 1, 2, 3 or 4;

R' is hydrogen, lower alkyl or C_3-C_6-cycloalkyl;

R" is hydrogen, lower alkyl or C_3-C_6-cycloalkyl;

Y is –CH= or =N-;

R^3 is a six-membered aromatic heterocycle containing 1 to 3 nitrogen atoms, which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen, fluoro-lower alkyl, fluoro-lower alkoxy, cyano, amino, lower alkylamino, $-(CH_2)_n$-C(O)-OR", $-(CH_2)_n$-C(O)-NR'R", $-(CH_2)_n$-SO_2-NR'R", $-(CH_2)_n$-$C(NH_2)$=NR", hydroxy, lower alkoxy, lower alkylthio, C_3-C_6-cycloalkyl and
lower alkyl, which is optionally substituted by fluoro, -NR'R", hydroxy, lower alkoxy, cyano or carbamoyloxy; whereby R' and R" have the meaning specified above;

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

and their pharmaceutically acceptable addition salts.

3. Compounds according to claim 1 or 2, wherein X is a single bond.

4. Compounds according to claim 3, wherein Y is –CH=.

5. Compounds according to claim 4, wherein R^3 is pyridyl, which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen, fluoro-lower alkyl, fluoro-lower alkoxy, cyano, amino, lower alkylamino, lower alkoxy-lower alkylamino, lower hydroxy-lower alkylamino, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hydroxy, lower alkoxy, lower alkylthio, C_3-C_6-cycloalkyl and lower alkyl, which is optionally substituted by fluoro, $-NR'R''$, hydroxy, lower alkoxy, pyrrolidin-1-yl, azetidin-1-yl, cyano or carbamoyloxy, and R' and R'' are independently from each other selected from hydrogen, lower alkyl or C_3-C_6-cycloalkyl.

6. Compounds according to claim 5, wherein R^1 is hydrogen, halogen or lower alkyl or fluoro-lower alkyl.

7. Compounds according to claim 6, wherein R^1 is hydrogen or lower alkyl.

8. A compound according to claim 7, which compound is selected from the group consisting of
8-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-methyl-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-7-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and
4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-methyl-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro benzo[b][1,4]diazepin-2-one.

9. Compounds according to claim 6, wherein R^1 is halogen.

10. A compound according to claim 9, which compound is selected from the group consisting of
7,8-dichloro-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-chloro-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7,8-dichloro-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-chloro-7-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-chloro-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-chloro-4-[3-(6-methyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

8-chloro-4-[3-(2-methyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-chloro-7-methyl-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7,8-dichloro-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-chloro-7-methyl-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-fluoro-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-chloro-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-chloro-4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-methyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and
7,8-dichloro-4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one.

11. Compounds according to claim 6, wherein R^1 is trifluoromethyl.

12. A compound according to claim 11, which compound is selected from the group consisting of
7-dimethylamino-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-dimethylamino-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-7-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-ethoxy-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-7-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-methyl-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-methyl-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-chloro-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,

7-methyl-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-dimethylamino-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-chloro-4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-ethoxy-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-[3-(2-ethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-[3-(6-cyclopropyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-methyl-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-methoxy-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-ethoxy-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-cyclopropylmethoxy-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-ethyl-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-ethyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-[3-(2-ethyl-6-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and
4-[3-(2-hydroxymethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro benzo[b][1,4]diazepin-2-one.

13. Compounds according to claim 5, wherein R^1 is pyrrol-1-yl or phenyl, which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen, lower alkyl or fluoro-lower alkyl.

14. A compound according to claim 13, which compound is selected from the group consisting of
8-(2-fluoro-phenyl)-4-[3-(2-methyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-(2-fluoro-phenyl)-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-(2-fluoro-phenyl)-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and
8-(2-fluoro-phenyl)-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one.

15. Compounds according to claim 5, wherein R^1 is fluoro-lower alkoxy.

16. A compound according to claim 15, which compound is
4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethoxy-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

17. Compounds according to claim 4, wherein R^3 is pyrazinyl, which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen, fluoro-lower alkyl, fluoro-lower alkoxy, cyano, amino, lower alkylamino, lower alkoxy-lower alkylamino, lower hydroxy-lower alkylamino, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hydroxy, lower alkoxy, lower alkylthio, C_3-C_6-cycloalkyl and lower alkyl, which is optionally substituted by fluoro, $-NR'R''$, hydroxy, lower alkoxy, pyrrolidin-1-yl, azetidin-1-yl, cyano or carbamoyloxy, and R' and R'' are independently from each other selected from hydrogen, lower alkyl or C_3-C_6-cycloalkyl.

18. A compound according to claim 17, which compound is selected from the group consisting of
8-chloro-7-methyl-4-(3-pyrazin-2-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-methyl-4-(3-pyrazin-2-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and
7-(methyl-propyl-amino)-4-(3-pyrazin-2-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one.

19. Compounds according to claim 4, wherein R^3 is pyrimidinyl or pyridazinyl, which are unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the

group consisting of halogen, fluoro-lower alkyl, fluoro-lower alkoxy, cyano, amino, lower alkylamino, lower alkoxy-lower alkylamino, lower hydroxy-lower alkylamino, -$(CH_2)_n$-C(O)-OR", -$(CH_2)_n$-C(O)-NR'R", -$(CH_2)_n$-SO_2-NR'R", -$(CH_2)_n$-C(NH_2)=NR", hydroxy, lower alkoxy, lower alkylthio, C_3-C_6-cycloalkyl and lower alkyl, which is optionally substituted by fluoro, -NR'R", hydroxy, lower alkoxy, pyrrolidin-1-yl, azetidin-1-yl, cyano or carbamoyloxy, and R' and R" are independently from each other selected from hydrogen, lower alkyl or C_3-C_6-cycloalkyl.

20. A compound according to claim 19, which compound is selected from the group consisting of
8-chloro-7-methyl-4-(3-pyridazin-4-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-methyl-4-(3-pyridazin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-(2-fluoro-phenyl)-4-(3-pyrimidin-5-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and
4-[3-(6-methyl-pyrimidin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one

21. Compounds according to claim 4, wherein R^3 is pyridine-N-oxide, which is unsubstituted or substituted by one or two substituents selected from the group consisting of halogen, fluoro-lower alkyl, fluoro-lower alkoxy, cyano, amino, lower alkylamino, lower alkoxy-lower alkylamino, lower hydroxy-lower alkylamino, -$(CH_2)_n$-C(O)-OR", -$(CH_2)_n$-C(O)-NR'R", -$(CH_2)_n$-SO_2-NR'R", -$(CH_2)_n$-C(NH_2)=NR", hydroxy, lower alkoxy, lower alkylthio, C_3-C_6-cycloalkyl and lower alkyl, which is optionally substituted by fluoro, -NR'R", hydroxy, lower alkoxy, pyrrolidin-1-yl, azetidin-1-yl, cyano or carbamoyloxy, and R' and R" are independently from each other selected from hydrogen, lower alkyl or C_3-C_6-cycloalkyl.

22. Compounds according to claim 3, wherein Y is –N=.

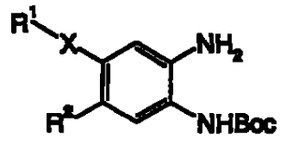
23. A compound according to claim 22, which compound is selected from the group consisting of
4-[2,3']bipyridinyl-4-yl-7-methyl-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and
7-methyl-4-(2'-methyl-[2,4']bipyridinyl-4-yl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one.

24. A medicament containing one or more compounds of any one of claims 1 to 23 and pharmaceutically acceptable excipients.

25. A medicament according to claim 24 for the treatment or prevention of acute and/or chronic neurological disorders including psychosis, schizophrenia, Alzheimer's disease, cognitive disorders and memory deficits.

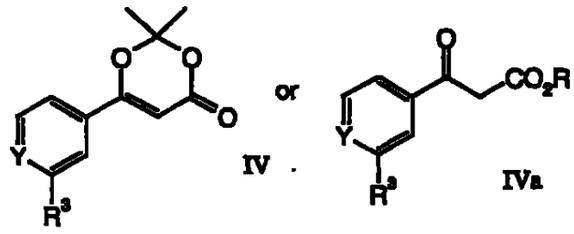
26. A process for preparing compounds of formula I as defined in claim 1, which process comprises

reacting a compound of formula II



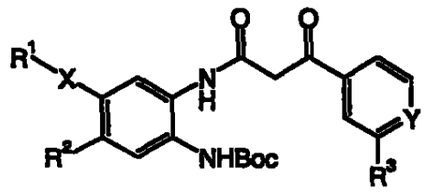
II

with a compound of formula



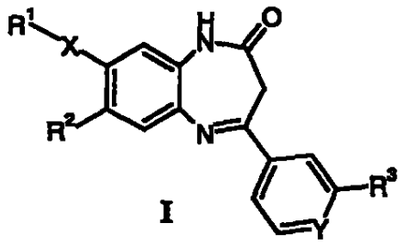
IV or IVa

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



III

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



I

wherein R^1, R^2, R^3, X and Y are as described above,
and, if desired,

converting the compound obtained
into a pharmaceutically acceptable acid addition salt.

27. A compound according to any one of claims 1 to 23, whenever prepared by a process as claimed in claim 26 or by an equivalent method.

28. Compounds according to any one of claims 1 to 23 for the treatment or prevention of diseases.

29. The use of one or more compounds according to claims 1 to 23 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 and memory deficits.

30. The invention as hereinbefore described.

***

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 21098	**PARA FUTURAS ACCIONES**	Ver Notificación o Transmisión del Reporte de Examen Preliminar Internacional (Formato PCT/IPEA/416)
Solicitud Internacional No. PCT/EP 03/00859	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 28.01.2003	Fecha de prioridad (día/mes/año) 06.02.2002
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/10		
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 5 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 2 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 ☐ CGiertos defectos en la solicitud internacional
   - VIII ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda 25.07.2003	Fecha de terminación de este reporte 21.06.2004
Nombre y dirección de Correspondencia de la IPEA Oficina de Patente Europea-P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk-Pays Bas Tel. +31 70340-2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70340-3016	Funcionario autorizado Seitner, I Teléfono No. +31 70 340-2389

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud internacional No. PCT/EP03/00859

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:

1-310 como se presentaron originalmente

Reivindicaciones, Nos.:

1-9, 10 (parte), 12 (parte), 13-30 como se presentaron originalmente
10 (parte), 11, 12 (parte) recibida el 13.04.2004 con carta del 07.04.2004

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 Articulo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Sí:	Reivindicaciones	1-30
	No:	Reivindicaciones	
Nivel inventivo (IS)	Sí:	Reivindicaciones	
	No:	Reivindicaciones	1-30
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí:	Reivindicaciones	1-30
	No:	Reivindicaciones	

2. Citas y explicaciones

Ver hoja separada

Re Item V

Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 01 29011 A (F HOFFMANN LA ROCHE) 26 de abril de 2001 (2001-04-26)

D2: WO 01 29012 A (F HOFFMANN LA ROCHE) 26 de abril de 2001 (2001-04-26)

V.1. Novedad:

Los documentos D1 y D2, que se considera que representan el estado de la técnica más relevante, revelan antagonistas del receptor metabotrópico glutamato. La materia objeto de la presente solicitud difiere de D1 y D2 en que R^3 representa un heterociclo aromático de 6 miembros, mientras que D1 y D2 reivindican diferente clase de sustituyentes en esta posición, tales como halógeno, ciano, nitro, carbomoil, carboxi, heterociclos aromáticos de 5 miembros (ver en D1: reivindicaciones 3, 6 y 7 así como las páginas 17-19; en D2: reivindicaciones 3, 6 y 7 así como las páginas 12-14).

La materia objeto de la presente solicitud por lo tanto es **novedosa** en el sentido del **Artículo 33(1) del PCT**.

V.2. Paso inventivo

El problema que la presente invención intenta resolver puede ser considerado como la provisión de antagonistas del receptor glutamato metabotrópico para el tratamiento de desordenes neurológicos.

No puede considerarse que la solución propuesta en la reivindicación 1 de la presente solicitud comprende un paso inventivo (Artículo 33(3) del PCT) por la siguiente razón:

De conformidad con la enseñanza de D1 y D2, diferentes tipos de porciones químicas, tales como halógeno, ciano, nitro, carbamoil, carboxi, heterociclos aromáticos de 5 miembros, son posibles en la posición R^3 de la fórmula general I sin pérdida de actividad fisiológica. Por lo tanto, se considera que la persona experta esperaría otros sustituyentes químicos en esta posición para dar origen a antagonistas adicionales del receptor glutamato.

Además, el solo remplazo de, por ejemplo, un heterociclo aromático de 5 miembros por un heterociclo aromático de 6 miembros en la clase de compuestos de benzodiazepinona, que son una clase de compuestos muy conocida para el tratamiento de desordenes neurológicos y

relacionados con el SNC, se ve como un desarrollo adicional al cual la persona experta llegaría sin ninguna habilidad inventiva, al encontrarse con el problema de proporcionar compuestos adicionales para el tratamiento de desordenes neurológicos.

Por consiguiente, la persona experta, al encontrarse con el problema mencionado anteriormente, remplazaría de hecho las porciones químicas mencionadas en D1 y/o D2 por porciones químicas que no se mencionan explícitamente en D1 y/o D2.

Por lo tanto, la materia objeto de las reivindicaciones 1-30 no **comprende un paso inventivo** y no satisface el criterio expresado en el **Artículo 33(3) del PCT**.

Parece que un paso inventivo podría ser reconocido únicamente si un efecto inesperado estuviera asociado con las características estructurales de novedad sobre la técnica anterior.

V.3. Aplicabilidad industrial:

La invención presente se relaciona con compuestos que son útiles para el tratamiento de desordenes neurológicos y por lo tanto se considera como **aplicable industrialmente (Artículo 33(4) del PCT)**.

8-cloro-4-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-7-metil-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7,8-dicloro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-fluoro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y
7,8-dicloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^1 es trifluorometilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en
7-dimetilamino-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-dimetilamino-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-etoxi-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-4-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

HOJA CORREGIDA

7-metil-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
8-metil-4-(3-piridin-4-il-fenil)-7-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-cloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidroxi-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-etoxi-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4] diazepin-2-ona,

HOJA CORREGIDA

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 21098	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP 03/00859	International filing date *(day/month/year)* 28.01.2003	Priority date *(day/month/year)* 06.02.2002.
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D401/10		
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 5 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 2 sheets.

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

   - I ☒ Basis of the opinion
   - 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 Rule 66.2(a)(ii) 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	Date of completion of this report
25.07.2003	21.06.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Seitner, I Telephone No. +31 70 340-2389

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/EP 03/00859

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

1-310	as originally filed

Claims, Numbers

1-9, 10 (part), 12 (part), 13-30	as originally filed
10 (part), 11, 12 (part)	received on 13.04.2004 with letter of 07.04.2004

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)).

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

6. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/EP 03/00859

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	1-30
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-30
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-30
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item V

Reference is made to the following documents:

D1: WO 01 29011 A (HOFFMANN LA ROCHE) 26 April 2001 (2001-04-26)

D2: WO 01 29012 A (HOFFMANN LA ROCHE) 26 April 2001 (2001-04-26)

V.1. Novelty:
Documents D1 and D2, which are considered to represent the most relevant state of the art, disclose metabotropic glutamate receptor antagonists. The subject matter of the present application differs from D1 and D2 in that R^3 represents a 6-membered aromatic heterocycle, whereas D1 and D2 claim different kind of substituents in this position, such as halogen, cyano, nitro, carbamoyl, carboxy, 5-membered aromatic heterocycles (see in D1: claims 3, 6, and 7 as well as pages 17-19; in D2: claims 3, 6, and 7 as well as pages 12-14).

The subject matter of the present application is therefore **novel** in the sense of **Article 33(1) PCT.**

V.2. Inventive Step:
The problem to be solved by the present invention may be regarded as the provision of further metabotropic glutamate receptor antagonists for the treatment of neurological disorders.

The solution proposed in claim 1 of the present application cannot be considered as involving an inventive step (Article 33(3) PCT) for the following reason:

According to the teaching of D1 and D2, different types of chemical moieties, such as halogen, cyano, nitro, carbamoyl, carboxy, 5-membered aromatic heterocycles, are possible at the R^3-position of the general formula I without loss of physiological activity. It is therefore considered that the skilled person would expect other chemical substituents in this position to give rise to further glutamate receptor antagonists.

Moreover, the mere replacement of, for example, a 5-membered aromatic heterocycle by a 6-membered aromatic heterocycle in the class of benzodiazepinone compounds, which are a very well known class of compounds for the treatment of neurological and

CNS-related disorders, is seen as a further development at which the skilled person would arrive without any inventive skill, when faced with the problem of providing further compounds for the treatment of neurological disorders.

Consequently, the skilled person, when faced with the problem stated above, would indeed replace the chemical moieties mentioned in D1 and/or D2 by chemical moieties which are not explicitly mentioned in D1 and/or D2.

Thus, the subject-matter of claims 1-30 does **not involve an inventive step** and does not satisfy the criterion set forth in **Article 33(3) PCT.**

It appears that an inventive step could be acknowledged only if an unexpected effect was associated with the novel structural features over the prior art.

V.3. Industrial Applicability:

The present application relates to compounds which are useful for the treatment of neurological disorders and it is therefore considered as **industrially applicable (Article 33(4) PCT).**

13-04-2004
EP0306859
EPO - DG 1
13. 04. 2004

8-chloro-4-[3-(2-methyl-pyridin-3-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-chloro-7-methyl-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7,8-dichloro-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-chloro-7-methyl-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-fluoro-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-chloro-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-chloro-4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-7-methyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one, and
7,8-dichloro-4-[3-(2,6-dimethyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one.

11. Compounds according to claim 6, wherein R^1 is trifluoromethyl.

12. A compound according to claim 11, which compound is selected from the group consisting of
7-dimethylamino-4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-dimethylamino-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-7-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-ethoxy-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-7-(2,2,2-trifluoro-ethoxy)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-methyl-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
8-methyl-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-7-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
7-chloro-4-(3-pyridin-4-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one,
4-(3-pyridin-3-yl-phenyl)-8-trifluoromethyl-1,3-dihydroxy-beno[b][1,4]diazepin-2-one,

AMENDED SHEET

7-ethoxy-4-[3-(2-methyl-pyridin-4-yl)-phenyl]-8-trifluoromethyl-1,3-dihydrobenzo[b] [1,4]diazepin-2-one,

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

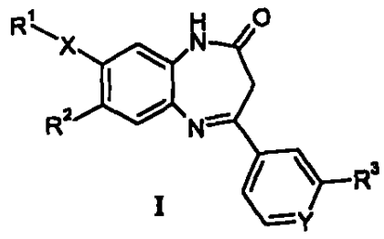
En ejercicio del derecho conferido por el Articulo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capitulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

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 DIHIDROBENZODIAZEPIN-2-ONA PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES NEUROLOGICOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

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



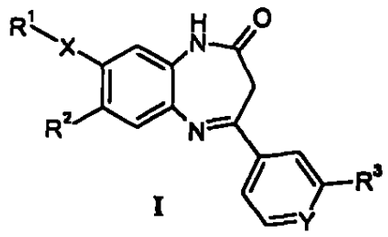
I

en donde R^1, R^2, X e Y son tal como se han definido en la especificación y R^3 es un heterociclo aromático de seis miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno o un piridina N-óxido de forma que además se define en la especificación. La invención además se refiere a medicamentos que contienen estos compuestos, un proceso para su preparación así como su uso para la preparación de medicamentos para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos crónicos y/o agudos.

***

DERIVADOS DE DIHIDROBENZODIAZEPIN-2-ONA PARA EL TRATAMIENTO DE DESORDENES NEUROLOGICOS

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



I

en donde

X es un enlace simple o un grupo etinodiilo; y en donde

en el caso que X sea un enlace simple,

R^1 es hidrógeno,

ciano,

halógeno,

alquilo inferior,

alcoxilo inferior,

fluoro-alquilo inferior,

fluoro-alcoxilo inferior,

pirrol-1-ilo, o

fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo inferior o fluoro-alquilo inferior;

o en el caso que X sea un grupo etinodiilo,

R^1 es fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo inferior o fluoro-alquilo inferior;

y en donde

R^2 es hidrógeno,

alquilo inferior,
alquenilo inferior
alcoxilo inferior,
halógeno,
-NR'R'',
pirrolidin-1-ilo,
piperidin-1-ilo,
morfolina-4-ilo,
fluoro-alquilo inferior,
fluoro-alcoxilo inferior, o
alcoxilo inferior-$(etoxi)_m$;

m es 1, 2, 3 ó 4;

R' es hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo;

R'' es hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo;

Y es -CH= o =N-;

R^3 es un heterociclo de 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno o un piridina-N-óxido, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior-alquilamino inferior, hidroxilo inferior-alquilamino inferior, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por flúor, -NR'R'', hidroxilo, alcoxilo inferior, pirrolidin-1-ilo,

azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, en donde R' y R'' tienen el significado especificado anteriormente;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

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

En el sistema nervioso central (SNC) la transmisión de los estímulos tiene lugar por la interacción de un neurotransmisor, que es liberado por una neurona, con un neuroreceptor.

El ácido L-glutámico, el neurotransmisor que aparece más comúnmente en el SNC, desempeña 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 son canales iónicos controlados por ligando. Los receptores metabotrópicos del glutamato (mGluR) forman el segundo grupo prinicpal y, por lo tanto, pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G.

Actualmente, se conocen ocho miembros diferentes de estos mGluR y de estos algunos tienen subtipos. Basándose en parámetros estructurales, las diferentes influencias en la síntesis de metabolitos secundarios y en la diferente afinidad a compuestos químicos de bajo peso molecular, estos ocho receptores se pueden subdividir en tres subgrupos: mGluR1 y mGluR5 pertenecen al grupo I, mGluR2 y

mGluR3 pertenecen al grupo II y mGluR4, mGluR6, mGluR7 y mGluR8 pertenecen al grupo III.

Los ligandos de los receptores metabotrópicos del glutamato que pertenecen al grupo II se pueden usar para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos crónicos o agudos tales como psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos del conocimiento y déficits de memoria.

Otras indicaciones tratables relacionadas son restricción de la función cerebral causada por operaciones de bypass o transplantes, pobre riego sanguíneo del cerebro, lesiones de la médula espinal, lesiones cerebrales, hipoxia causada por embarazo, paro cardíaco e hipoglucemia. Otras indicaciones tratables son dolor agudo y crónico, corea de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), demencia causada por el SIDA, lesiones oculares, retinopatía, parkinsonismo idiopático o parkinsonismo causado por medicamentos así como condiciones que conducen a una deficiencia de las funciones de glutamato, tal como por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migraña, incontinencia urinaria, adicción a la nicotina, adicción a opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresiones.

Objetos de la presente invención son compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamente aceptables de por sí y como sustancias activas farmacéuticamente, su elaboración, medicamentos basados en un compuesto en concordancia con la invención y su producción, además del

uso de los compuestos de acuerdo con la invención en el control o prevención de enfermedades del tipo mencionado anteriormente, y respectivamente, para la producción de los correspondientes medicamentos.

Los compuestos de fórmula I pueden también ser usados en forma de profármacos. Ejemplos son ésteres, N-óxidos, esteres de fosfatos, ésteres de glicoamida, conjugados de glicéridos y parecidos. Los profármacos se pueden añadir al valor de las ventajas de los compuestos presentes en la absorción y farmacocinética en la distribución y transporte al cerebro.

También se incluyen en ésta todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención.

Los compuestos preferidos de fórmula I en el campo de la presente invención son aquellos, en que X es un enlace simple. También son preferidos los compuestos de fórmula I, en que X es un enlace simple e Y es -CH=.

Los compuestos preferidos son aquellos, en que R^3 es piridilo, que están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior-alquilamino inferior, hidroxilo inferior-alquiamino inferior, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, -$NR'R''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, pirrolidin-1-ilo,

azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, y R' y R'' son independientemente uno del otro seleccionados de hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo. Un residuo de piridilo sustituido por uno o dos grupos alquilos inferior es especialmente preferido.

Un subgrupo preferido de estos compuestos de fórmula I son aquellos, en donde R^1 es hidrógeno, halógeno, alquilo inferior o fluoro-alquilo inferior.

Especialmente preferidos son los compuestos de fórmula I, en donde R^3 es piridilo tal como se han definido antes y en donde R^1 es hidrógeno o alquilo inferior.

Los siguientes compuestos son ejemplos de los mismos:

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

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

4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona o

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-metil-7-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

También preferidos son los compuestos de fórmula I, en donde R^3 es piridilo tal como se define anteriormente y en donde R^1 es halógeno.

Ejemplos de estos compuestos son los siguientes:

7,8-dicloro-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

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

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

7,8-dicloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

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

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

8-cloro-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

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

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

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

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

8-fluoro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

8-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, o

7,8-dicloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

También son preferidos los compuestos de fórmula I, en donde R^3 es piridilo tal como se define anteriormente y en

donde R^1 es trifluorometilo.

Los siguientes compuestos son ejemplos de los mismos:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-dimetilamino-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

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

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

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

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

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

4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

4-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, o

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

Otros subgrupos preferidos de compuestos de fórmula I, en donde R^3 es piridilo tal como se define anteriormente, son aquellos compuestos, en donde R^1 es pirrol-1-ilo o fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados de un grupo consistente de halógeno, alquilo inferior o fluoro-alquilo inferior.

Los siguientes compuestos son ejemplos de los mismos:

8-(2-fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

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

8-(2-fluoro-fenil)-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, o

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

También preferidos son los compuestos de fórmula I, en donde R^3 es piridilo tal como se define anteriormente, y en donde R^1 es fluoro-alcoxilo inferior.

Un ejemplo de este compuesto es

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

También compuestos preferidos de fórmula I son aquellos, en donde R^3 es pirazinilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del

grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior alquilamino inferior, hidroxilo inferior alquilamino inferior, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente substituido por un fluoro, $-NR'R''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, y en donde R' y R'' son independientemente seleccionados uno del otro de hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo.

Ejemplos de estos compuestos son los siguientes:

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

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

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

También preferidos son los compuestos de fórmula I, en donde R^3 es pirimidinilo o piridazinilo, que están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados de un grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior alquilamino inferior, hidroxilo inferior alquilamino inferior, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo

inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, -NR'R'', hidroxilo, alcoxilo inferior, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, y R' y R'' son independientemente seleccionados uno del otro de hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo.

Los siguientes son ejemplos de estos compuestos:

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

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

8-(2-fluoro-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, o

4-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Más preferidos son compuestos de fórmula I, en donde R^3 es una piridina-N-óxido, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, alcoxilno inferior alquilamino inferior, hidroxilo inferior alquilamino inferior, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, -NR'R'', hidroxilo, alcoxilo inferior, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo y R' y R'' son independientemente

seleccionados uno del otro de hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo.

Compuestos de fórmula I, en donde Y es -N=, son también preferidos.

Los siguientes compuestos son ejemplos de los mismos:

4-[2,3']bipiridinil-4-il-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, o

7-metil-4-(2'-metil-[2,4']bipiridinil-4-il)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

A menos que se indique de otra manera, los siguientes términos usados en la presente descripción tienen las definiciones dadas a continuación. El término "alquilo inferior" denota un residuo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada con de 1 a 7 átomos de carbono, preferiblemente con de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, i-propilo y parecidos.

El término "alquenilo inferior" denota residuos hidrocarburo insaturados de cadena lineal o ramificada con de 2 a 7 átomos de carbono, preferiblemente con de 2 a 4 átomos de carbono, tales como etenilo o propenilo.

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

El término "halógeno" abarca flúor, cloro, bromo e yodo.

El término "fluoro-alquilo inferior" significa un

residuo de alquilo inferior, en donde uno o más átomos de hidrógenos son reemplazados por flúor, por ejemplo trifluorometilo. Consecuentemente, el término "fluoro-alcoxilo inferior" denota un residuo alcoxilo inferior tal como se define antes, en donde uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados por flúor.

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

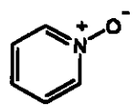
El término "C_3-C_6-cicloalquilo" significa un grupo cicloalquilo conteniendo de 3 a 6 átomos, tales como, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo.

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

"Carbamoiloxilo" significa el grupo $-O-CO-NH_2$.

La expresión "heterociclo aromático de seis miembros conteniendo de 1 a 3 átomos de nitrógeno" significa un grupo heteroarilo de seis miembros seleccionado del grupo consistente en piridina, piridazina, pirimidina, pirazina y triazina.

"Piridina-N-óxido" o "piridina-1-óxido" significa un compuesto con la siguiente fórmula:

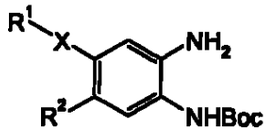


El término "sal de adición farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal derivada de un ácido

o base orgánica o inorgánica.

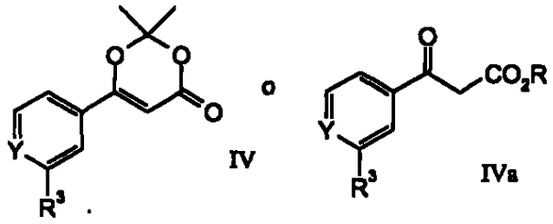
Los compuestos de fórmula general I y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden ser elaborados de acuerdo al proceso que comprende:

a) reaccionar un compuesto de fórmula II



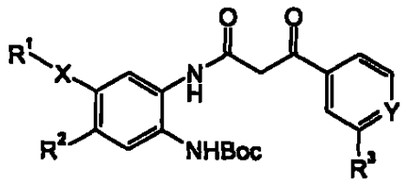
II

con un compuesto de fórmula IV o IVa



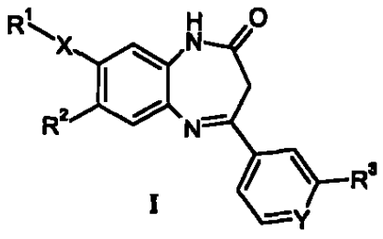
IV IVa

en donde R es etilo o butilo, para dar un compuesto de fórmula III



III

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



I

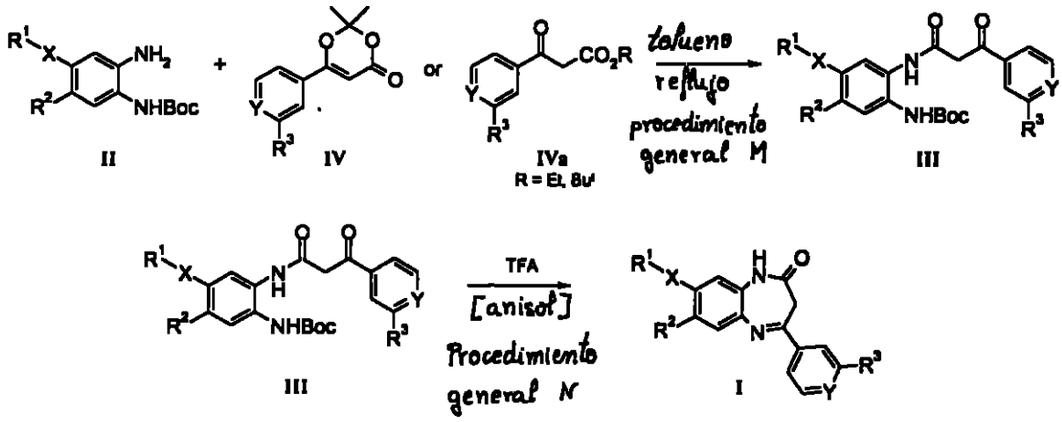
en donde R^1, R^2, R^3, X y I son tal como se describen anteriormente

y, si se desea,

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

En más detalle, de acuerdo con el esquema A, los compuestos de fórmula general I, en que X, Y, R^1, R^2 y R^3 son tal como se describen anteriormente, pueden ser preparados a partir de compuestos de fórmula general II vía una secuencia de acilación-desprotección-ciclación:

Esquema A



Reaccionando compuestos de fórmula general II con una dioxinona IV, en que Y e R^3 son tal como se describen anteriormente, en un disolvente inerte como tolueno o xileno a elevadas temperaturas, preferiblemente entre 80 °C y 160 °C, proporcionando compuestos de fórmula general III.

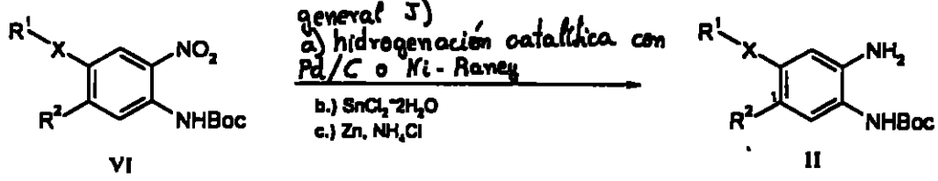
Alternativamente, los compuestos de fórmula general III pueden también ser preparados mediante por ejemplo una reacción un compuesto de fórmula general II con un β-cetoéster (fórmula general IVa), en que Y e R^3 son tal como se describen anteriormente, usando las mismas condiciones

que las descritas para la reacción con dioxinonas.

Después de, escindir el grupo protector BOC (terc-butoxicarbonilo) en compuestos de fórmula general III y ciclación concomitante del compuesto desprotegido se obtuvieron los compuestos deseados de fórmula general I. Cualquier grupo protector de amino adecuado, como por ejemplo Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo) o benciloxi-carbonilo (Z), puede ser alternativamente usados en lugar del grupo BOC

El paso de desprotección y ciclación puede ser llevado a cabo por tratamiento de los compuestos de fórmula general III con por ejemplo un ácido de Bronsted tal como ácido trifluoroacético en un disolvente inerte tal como diclorometano (DCM). La reacción es preferiblemente llevada a cabo a temperaturas entre 0 °C y 50 °C. Puede ser ventajoso usar también anisol o 1,3-dimetoxibenceno como un barredor de carbocationes en la mezcla de reacción.

Esquema B



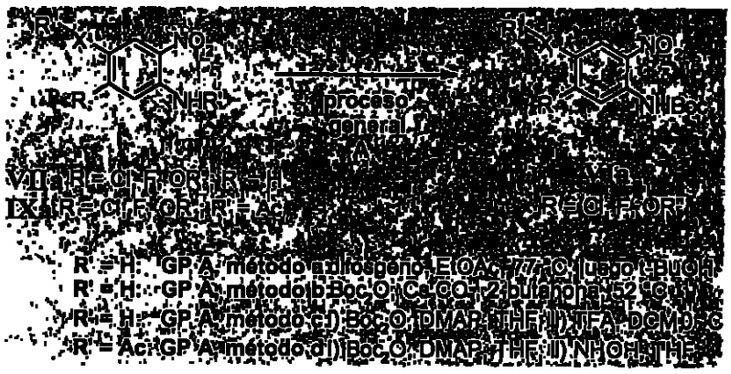
VI II

Los compuestos de fórmula general II,. en que R^1, R^2 y X son tal como se describen anteriormente pueden ser preparados de acuerdo con el Esquema B, por reducción del grupo nitro en compuestos de fórmula general VIa a grupos amino. La reducción puede por ejemplo ser llevada a cabo usando gas hidrógeno en presencia de un catalizador adecuado como por ejemplo Níquel-Raney o Paladio sobre

carbón. Otro posible método de reducción es usar cloruro de estaño (II) ($SnCl_2 \cdot 2H_2O$) en etanol a temperaturas entre 70 °C y 80 °C (como se describe en *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 839), o alternativamente en disolventes polares apróticos, como DMF, DMA o NMP y parecidos, opcionalmente en la presencia de bases, como por ejemplo piridina o trietilamina y parecidos, a temperaturas entre 0 °C y 80 °C. Otro método adecuado es usando polvo de zinc en presencia de cloruro de amonio en solventes próticos como por ejemplo agua o etanol a temperaturas entre 20 °C y 80 °C. Las condiciones exactas para los compuestos respectivos de fórmula general II pueden encontrarse en la parte experimental.

La protección de la función amino puede ser aplicada a varios materiales de partida o compuestos sintetizados por cualquier entendido en el campo para producir las correspondientes 2-nitroanilinas con fórmula general VI, en que X es un enlace simple y R^1 es tal como se describe anteriormente.

Esquema C



Tal como se describe en el Esquema C, los compuestos de fórmula general VIa, en que R^1 es como se describe

anteriormente, R es cloro, fluoro o un oxígeno sustituido y R' es hidrógeno, se pueden preparar por protección del grupo amino de compuestos de la fórmula general VIIa, en que R^1 es como se describe anteriormente, R es cloro, fluoro o un oxígeno sustituido y R' es hidrógeno, con un grupo terc-butoxicarbonilo (BOC). Una posibilidad para la protección de la función amino es por ejemplo reaccionando compuestos de fórmula general VIIA con di-terc-butil-carbonato en presencia de una base como carbonato de cesio. La reacción puede ser llevada a cabo en disolventes polares como acetona o butanona y parecidos a temperaturas entre 20 °C y 80 °C.

Alternativamente, la protección del grupo amino puede ser conseguida por preparación de un isocianato intermedio por tratamiento de compuestos de la fórmula general VIIa, en que R^1 es como se describe anteriormente, R es cloro, fluoro o un oxígeno sustituido y R' es hidrógeno, con difosgeno, preferiblemente en disolventes apróticos como EtOAc o 1,4-dioxano a temperaturas de 0 °C a 100 °C, y subsiguiente tratamiento del isocianato con terc-butanol en disolventes como diclorometano o 1,2-dicloroetano y parecidos a temperaturas entre 20 °C y 85 °C para dar los deseados compuestos de fórmula general VIa.

Otro método adecuado para conseguir este paso de protección es la formación intermediaria del compuesto di-BOC por tratamiento de compuestos de la fórmula general VIIa, en que R^1 es como se describe anteriormente, R es cloro, fluoro o oxígeno sustituido y R' es hidrógeno, con

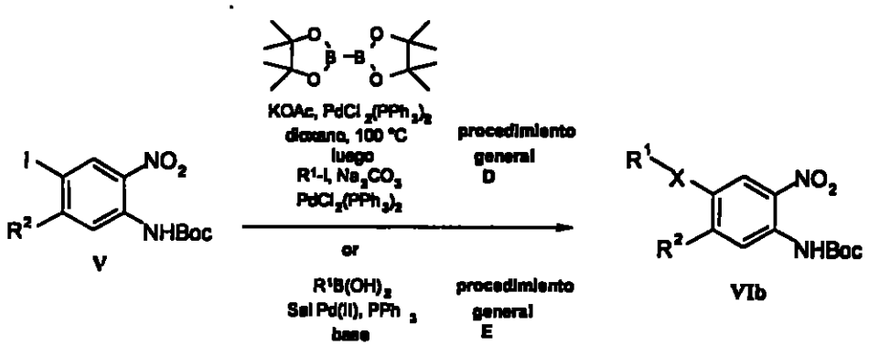
di-terc-butil-carbonato en presencia de DMAP en un disolvente aprótico como tetrahidrofurano y parecidos, seguido por la extracción selectiva de un grupo simple BOC por tratamiento con un ácido de Bronsted como por ejemplo TFA, en disolventes apróticos como diclorometano, cloroformo o 1,2-dicloroetano a temperaturas entre 0 °C y 20 °C para dar el compuesto deseado de fórmula general VIa.

Todavía otro método adecuado para la producción de compuestos de fórmula general IXa es la formación de intermedio del compuesto N-Ac-BOC por tratamiento de compuestos de la fórmula general VIIa, en que R^1 es como se describe anteriormente, R es cloro o fluoro y R' es acetilo, con di-terc-butil-carbonato en presencia de DMAP en un disolvente aprótico como tetrahidrofurano y parecidos, seguido de la extracción selectiva de un grupo simple BOC por tratamiento con una base Bronsted, como por ejemplo amonio acuoso (NH_4OH), en disolventes apróticos como tetrahidrofurano, dietiléter o 1,4-dioxano y parecidos, a temperaturas entre 0 °C y 20 °C para dar los compuestos deseados de fórmula general VIa.

Aparentemente, la protección de la función amino tal como se muestra en el esquema C puede aplicarse a varios materiales de partida disponibles comercialmente o compuestos sintetizados por transformaciones estándar [por ejemplo nitración seguida por amonólisis selectiva del haluro en posición orto en el grupo nitro recién introducido tal como se describe en *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 467; o una nitración en orto de compuestos acetaniluro

seguidos por desacetilación con por ejemplo una solución de hidróxido de potasio acuoso o ácido clorhídrico acuoso como se describe en *Org. Synth.* 1945, *25*, 78 o en *J. Med. Chem.* 1985, *28*, 1387] conocidos por aquellos experimentados en el campo para producir las correspondientes 2-nitroanilinas con fórmula general VIIa, en que R^1 es como se describe anteriormente, R es cloro o fluoro y R' es hidrógeno, o 2-nitroacetaniluros con la fórmula general IXa, en que R^1 es como se describe anteriormente, R es cloro o fluoro y R' es acetilo. Las condiciones exactas para los respectivos compuestos usados en esta invención pueden encontrarse en la parte experimental

Esquema D



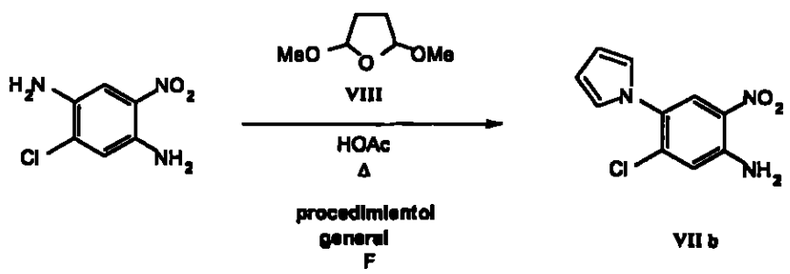
De acuerdo al esquema D, los compuestos de fórmula general II en que R^1 es fenilo opcionalmente sustituido tal como se describe anteriormente para compuestos donde X es un enlace simple y R^2 es como se describe anteriormente, pueden ser preparados por diferentes rutas dependiendo de la naturaleza de R^1 a partir de compuestos de yodo de fórmula general V, en que R^2 es como se describe anteriormente. Como se muestra en el Esquema D, el paso

clave es una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki para producir compuestos de la fórmula general VIb.

Compuestos de fórmula general V, en que R^2 es como se describe anteriormente, pueden ser preparados por diferentes rutas dependiendo del residuo individual R^2. Por ejemplo, un compuesto de fórmula V en donde R^2 es Cl, puede ser preparado a partir de la 5-cloro-2-nitroanilina disponible comercialmente por yodación usando monocloruro de yodo en ácido acético en la presencia de acetato de sodio a temperaturas entre 20 °C y 80 °C para dar 5-cloro-4-yodo-2-nitroanilina que a su vez puede ser protegido para dar un compuesto de fórmula V en donde R^2 es Cl.

De acuerdo con el Esquema E, los compuestos de fórmula general VIIb, en que R^1 es pirrol-1-ilo, X es un enlace simple y R es cloruro pueden ser preparados a partir de las conocidas 5-cloro-2-nitro-1,4-fenilenodiaminas [CAS-No. 26196-45-2] por condensación selectiva del grupo 4-amino con un adecuado sustituyente 2,5-dimetoxi-tetrahidrofurano de fórmula general VIII, como se describe en *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1003.

Esquema E

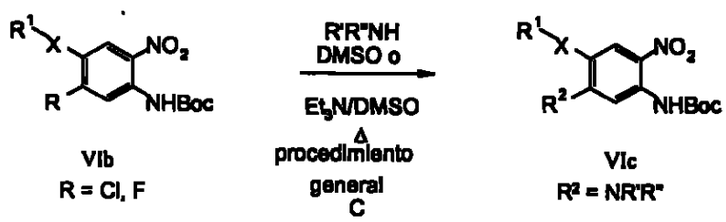


La reacción es preferiblemente llevada a cabo en un medio ácido, como por ejemplo ácido acético o ácido

propiónico y parecidos, a temperaturas entre 40°C a 100°C. Las condiciones exactas para los respectivos compuestos pueden ser encontrados en la parte experimental.

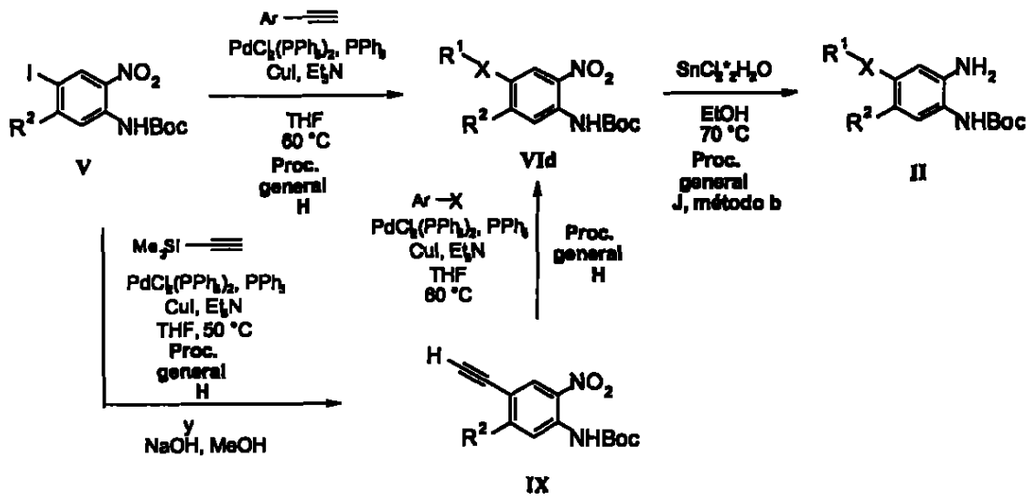
Como se muestra en el Esquema F, compuestos de fórmula general VIc, en que R^2 es -NR'R", en donde R' y R" son hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo, o forman un pirrolidin-1-ilo, piperidin-1-ilo, o morfolin-4-ilo, pueden ser preparados a partir de los compuestos intermedios con la fórmula general VIc -cuya síntesis individual se puede encontrar en la parte experimental- por reacción de sustitución nucleófila con las respectivas aminas en presencia de una base adecuada.

Esquema F



La reacción es preferiblemente llevada a cabo en disolventes polares apróticos como dimetilformamida, N-metil-pirrolidona o dimetilsulfóxido y parecidos. La base puede ser seleccionada a partir de aminas impedidas estéricamente como trietilamina o base de Hünig, alcóxidos como metóxido de sodio y terc-butóxido, o hidruros como hidruro sódico. La reacción puede ser realizada a temperaturas entre 20 °C y 110 °C, dependiendo de los compuestos individuales a sintetizar

Esquema G



De acuerdo con el Esquema G, los compuestos de fórmula general II en que R^1 es como se describe anteriormente para compuestos donde X es un grupo etinodilo pueden ser preparados por diferentes rutas a partir de compuestos de yodo V, dependiendo de la naturaleza de R^1 y R^2. Como se muestra en el Esquema F, la transformación puede por ejemplo ser llevada a cabo

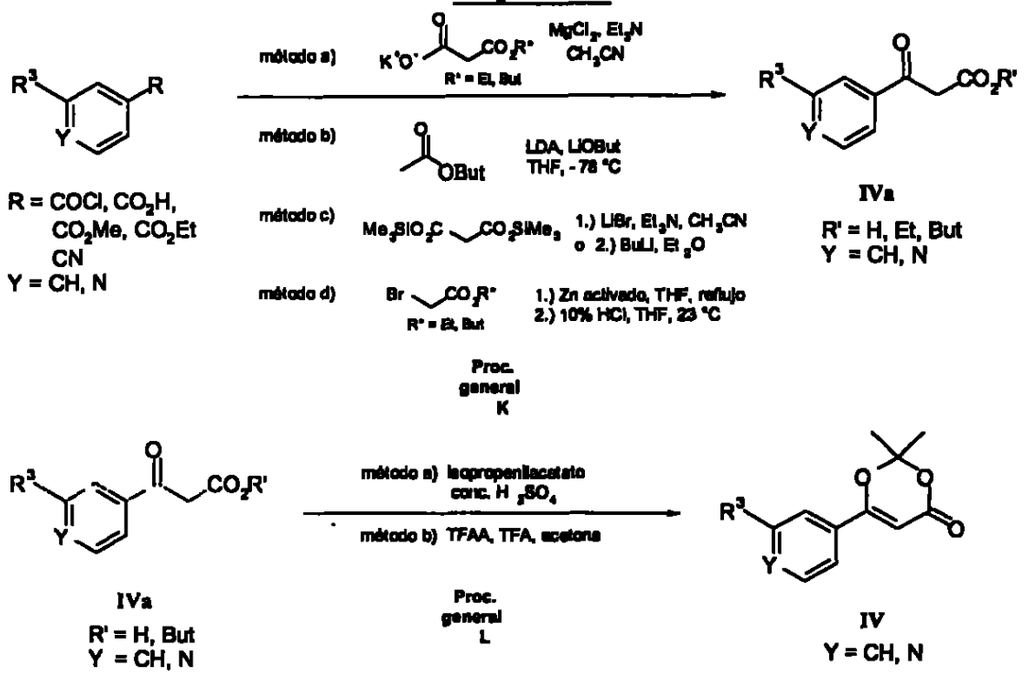
a) por unión directa del sustituyente R^1-alquinodilo a un compuesto de fórmula general V vía un acoplamiento de tipo Sonogashira para producir compuestos de fórmula general VId seguido de la reducción del grupo nitro, o

b) por acoplamiento de tipo Sonagashira en dos pasos, en que el primer trimetilsilil-acetileno es acoplado a un compuesto de fórmula general V para producir, tras la desililación con hidróxido sódico en metanol, el intermedio X que puede ser transformado vía un segundo acoplamiento tipo Sonagashira con el reactivo apropiado R^1-I, R^1-Br o R^1-OSO_2CF_3 en compuestos de fórmula general VId y reducción del

grupo nitro que conduce al deseado compuesto de fórmula general II.

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

Esquema H



De acuerdo al Esquema H, los componentes esenciales dioxinonas y ß-ceto ésteres de la fórmula general IV y IVa pueden ser preparados por métodos conocidos por expertos en el campo a partir de los correspondientes derivados de ácido carboxílico R^3-R, esto es ácidos libres, ésteres de metilo o etilo, cloruros de ácido y nitrilos. Las condiciones exactas para los correspondientes compuestos pueden encontrarse en la parte experimental.

Las sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables pueden elaborarse fácilmente de acuerdo con los métodos conocidos de por sí y teniendo en consideración la naturaleza de los compuestos a ser convertidos en sal.

Ácidos orgánicos o inorgánicos 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 metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y parecidos son adecuados para la formación de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos básicos de fórmula I.

Los compuestos de fórmula I y sus sales farmacéuticamanete aceptables son antagoninstas del receptor metabotrópico del glutamato y pueden ser usados para el tratamiento o prevención de trastornos neurólogicos agudos y/o crónicos, como psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria. Otras indicaciones medicables son las funciones cerebrales restringidas causadas por operaciones de bypass o transplantes, bajo riego sanguíneo al cerebro, lesiones de la médula espinal, lesiones cerebrales, hipoxias causadas por embarazo, paros cardíacos e hipoglicemia. Otras indicaciones medicables son dolores agudos y crónicos, corea de Huntington, ELA, demencias causadas por SIDA, lesiones oculares, retinopatías, parkinsonismo idiopático o parkinsonismos causados por medicamentos, así como condiciones que conducen a funciones deficientes del glutamato, como por ejemplo espasmos musculares, convulsiones, migrañas, incontinencia urinaria, adicción a nicotina, psicosis, adicción a opiáceos, ansiedad, vómitos, disquinesia y depresión.

Los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser usados como medicamentos, por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas. Las preparaciones farmacéuticas pueden ser administradas oralmente, por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, las administración también puede ser efectuada rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios o parenteralmente, por ejemplo en forma de soluciones inyectables.

Los compuestos de fórmula I y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos pueden ser procesados con transportadores orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de preparaciones farmacéuticas. Lactosa, almidón de maíz o derivados de los mismos, talco, ácido esteárico o sus sales y similares pueden ser usados, por ejemplo, tal como vehículos para comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina duras. Los vehículos adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y polioles líquidos, y parecidos; dependiendo de la naturaleza de las sustancias activas los vehículos pueden, sin embargo, no ser necesarios en el caso de cápsulas de gelatina blandas. Los vehículos adecuados para la producción de soluciones y jarabes, son por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa y parecidos. Adyuvantes como alcoholes, polioles,

glicerol, aceites vegetales y parecidos pueden ser usados para soluciones inyectables acuosas de sales solubles en agua de compuestos de fórmula I, pero como norma no es necesario. Los vehículos adecuados para los supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o endurecidos, ceras, grasas, polioles semilíquidos o polioles líquidos y parecidos.

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

Como se mencionó anteriormente, los medicamentos que contienen un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, y un excipiente inerte terapéuticamente son también un objeto de la presente invención, como lo es un proceso para la producción de estos medicamentos que comprende llevar uno o más compuestos de fórmula I, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y si se desea, una o más sustancias valiosas terapéuticamente en una forma de dosificación galénica junto a uno o más vehículos inertes terapéuticamente.

La dosis puede variar dentro de amplios límites, naturalmente, será ajustada a los requerimientos individuales en cada caso particular. En general, la dosis

efectiva para la administración oral o parenteral es entre 0,01-20 mg/kg/día, con una dosis preferida de 0,1-10 mg/kg/día para todas las indicaciones descritas. La dosis diaria para un humano adulto siendo su peso 70 kg se encuentra entre 7 y 700 mg por día.

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

Los compuestos de la presente invención son antogonistas de los receptores mGlu del grupo II. Los compuestos muestran actividad, como se mide en el ensayo descrito posteriormente, de normalmente 0,060 μM o menos, normalmente 0,025 μM o menos, e idealmente de 0,010 μM o menos. En la tabla de abajo se describen algunos valores específicos de valores Ki de los compuestos preferidos.

Compuesto	K_i mGlu2 (μM)
7,8-Dicloro-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,00135
7,8-Dicloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0034
7-Dimetilamino-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona	0,0023

Compuesto	K_i mGlu2 (μM)
7-Dimetilamino-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona	0,006
7,8-Dicloro-4-(3-piridin-2-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0235
4-[3-(6-Metil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona	0,0055
8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0039
7-Dimetilamino-4-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,006
8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(6-metil-piridazin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0165
8-Metil-4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona	0,0028
8-Cloro-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,002
7-Etoxi-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona	0,00215

Compuesto	K_i mGlu2 (μM)
4-(3-Piridin-4-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,00155
8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona	0,0245
7-Metoxi-4-(3-piridin-2-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona	0,027
7-Dimetilamino-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0225
8-Cloro-7-metil-4-(3-piridazin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,00935
4-(3-Piridin-2-il-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0326
4-(3-Piridin-3-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0062
7-Isobutilamino-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona	0,019
8-Cloro-7-metil-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,00155

Compuesto	K_i mGlu2 (μM)
8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0018
8-Cloro-7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0027
7-Dimetilamino-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,00129
7-(Metil-propil-amino)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0055
7-Metil-4-(3-pirazin-2-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona	0,010
7,8-Dicloro-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0107
8-Cloro-7-metil-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,008
8-(2-Fluoro-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0062
4-(3-Pirazin-2-il-fenil)-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0055

Compuesto	K_i mGlu2 (μM)
7-Metil-4-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona	0,0031
4-[3-(2,5-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0036
8-Cloro-4-[3-(5-etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona	0,0045
7-Dimetilamino-4-[3-(6-metil-piridin-2-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0188
4-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,00605
4-(3-Piridin-3-il-fenil)-8-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,01
4-[3-(4-Oxo-7-trifluorometil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-2-il)-fenil]-piridina-2-carbonitrilo	0,0237
4-{3-[8-(2-Metoxi-etoxi)-4-oxo-7-trifluoro-metil-4,5-dihidro-3H-benzo[b][1,4]-diazepin-2-il]-fenil}-piridina-2-carbonitrilo	0,0128

Compuesto	K_i mGlu2 (μM)
4-[3-(6-Ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,01695
4-[2,3']Bipiridinil-4-il-7-metil-8-trifluoro-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona	0,005
7-Dimetilamino-4-[3-(2-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,045
4-{3-[2-(2-Hidroxi-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil}-7-metil-8-trifluoro-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,004
7-Dimetilamino-4-{3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil}-8-trifluoro-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,008
8-Cloro-7-metil-4-[3-(6-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,012
4-[3-(1-Oxi-piridin-3-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0061
7-Etoxi-4-[3-(2-metil-1-oxi-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0265

Compuesto	K_i mGlu2 (μM)
7,8-Dicloro-4-[3-(2,6-dimetil-1-oxi-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]-diazepin-2-ona	0,0165
7-Metil-4-[3-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0145
4-[3-(2-Pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,0079
8-Cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona	0,00325

Unión [^{3}H]-LY354740 en mGlu2 transfectados en membranas celulares CHO

Transfección y cultivo celular

El cDNA codificante de la proteína del receptor mGlu2 de rata en pBluescript II fue subclonado en el pcDNA I-amp de un vector de expresión eucariota de Invitrogen. (NV Leek, Holanda). Este constructo vector (pcD1mGR2) fue co-transfectado con un plásmido psvNeo codificando el gen para la resistencia a la neomicina, en células CHO por un método fosfato cálcico modificado descrito por Chen & Okayama (1988). Las células fueron mantenidas en un medio Dulbecco's Modified Eagle con L-glutamina reducida (2 mM concentracion final) y 10 % de suero fetal bovino dializado de Gibco BRL (Basilea, Suiza). La selección fue realizada

en presencia de G-418 (1000 ug/ml final). Los clones fueron identificados por transcripción reversa de 5 µg de RNA total, seguido por PCR usando cebadores específicos de los receptores mGlu2 5'-atcactgcttgggtttctggcactg-3' y 5'-agcatcactgtgggtggcataggagc-3' en 60 mM Tris HCl (pH 10), 15 mM $(NH4)_2SO_4$, 2 mM $MgCl_2$, 25 unidades/ml de Taq Polimerasa con ciclos de hibridación a 60 °C durante un 1 min., extensión a 72 °C durante 30 s, y desnaturalización 1 min. a 95 °C

Preparación de la membrana

Las células cultivadas del mismo modo anterior, fueron cultivadas y lavadas tres veces con PBS frío y congeladas a -80 °C. El pellet fue resuspendido con un tampón 20 mM HEPES-NaOH conteniendo 10 mM EDTA (pH 7,4), y homogeneizado con un politrón (Kinematica, AG, Littau, Suiza) durante 10 s a 10.000 rpm. Después de la centrifugación durante 30 min. a 4°C, el pellet fue lavado una vez con el mismo tampón, y una vez con 20 mM del tampón HEPES-NaOH conteniendo 0,1 mM EDTA, (pH 7,4). El contenido de proteínas se midió usando el método Pierce (Socochim, Lausanne, Suiza) usando albúmina de suero bovino como estándar.

Unión [^{3}H]-LY354740

Después de descongelar, las membranas fueron resuspendidas en un tampón Tris-HCl 50mM frío conteniendo 2 mM $MgCl_2$ y 2 mM $CaCl_2$, (pH 7) (tampón de unión). La concentración final de las membranas en el ensayo fue de 25 µg proteína/ml. Los experimentos de inhibición fueron

realizados con membranas incubadas con 10 nM [^{3}H]-LY354740 a temperatura ambiente, durante 1 hora, en presencia de varias concentraciones del compuesto a ensayar. Seguidamente a las incubaciones, las membranas fueron filtradas en filtros Whatmann GF/C de fibra de vidrio y lavados 5 veces con un tampón de unión frío. No se midió unión específica en presencia de 10 μM DCG IV. Después de la transferencia de los filtros a los viales de plástico conteniendo 10 ml de líquido de centelleo Ultima-gold (Packard, Zürich, Suiza), se midió la radioactividad por centelleo líquido en un contador Tri-Carb 2500 TR (Packard, Zürich, Suiza).

Datos del análisis.

Las curvas de inhibición se ajustaron con una ecuación logística de 4 parámetros dando los valores de IC_{50}, y l s coeficientes de Hill.

EJEMPLOS

Procedimiento general A

Preparación de los (2-nitro-fenil)-carbamatos de terc-butilo a partir de 2-nitroanilinas o 2-nitroacetaniluros

Método a (a partir de 2-nitroanilinas): A una solución de difosgeno (4,1 mL, 34,1 mmol) en EtOAc (40 mL) a 0 °C se añadió una solución de 2-nitroanilina (45,5 mmol) en EtOAc (200-500 mL), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 h. El disolvente se eliminó al vacío para dar un sólido de color marrón, que fue triturado con hexano caliente (200 mL). El material sólido fue filtrado y el filtrado se concentró bajo presión reducida para dar 2-

nitrofenilisocianato puro en forma de sólido de color amarillo. Este material se sometió a reflujo en una mezcla con exceso de terc-BuOH en CH_2Cl_2 durante 2,5 h. La eliminación del disolvente proporcionó un sólido de col r naranja que se purificó por cromatografía en columna de gel de silice con hexano/EtOAc para dar (2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo en forma de sólido de color amarillo.

Método b (a partir de 2-nitroanilinas): A una mezcla de 2-nitroanilina (142 mmol) y carbonato de cesio (55,5 g, 170 mmol) en 2-butanona (740 mL) se añadió gota a gota una solución de Boc_2O (37,8 g, 173 mmol) en 2-butanona (170 mL) y la mezcla resultante fue agitada de 50 °C a 80 °C hasta que la tlc indicó la conversión completa. El disolvente se eliminó al vacío, el residuo se trató con una mezcla de H_2O (240 mL) y MeOH (240 mL) y se extrajo con hexano (3 x 500 mL). El combinado de fases de hexano se lavó con salmuera (200 mL) y todos los extractos acuosos fueron reextraídos con hexano (300 mL). Todos los extractos de hexano combinados fueron secados sobre $MgSO_4$, filtrados y el disolvente fue eliminado al vacío para dar un sólido de color naranja, que fue purificado por cromatografía en columna de gel de sílice con hexano/EtOAc para dar el (2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo en forma de sólido de color amarillo.

Método c (a partir de 2-nitroanilinas): A una solución de 2-nitroanilina (550 mmol) y DMAP (1,22 g, 10 mmol) en THF (1000 mL) a 23 °C se añadió gota a gota durante 70 min una

solución de Boc_2O (246 g, 1128 mmol) en THF (500 mL) y se continuó agitando a 23 °C durante 75 min. La mezcla completa fue evaporada a sequedad y secada en un elevado vacío para proporcionar un sólido de color marrón oscuro. Este material se disolvió en DCM (1100 mL), se enfrió a 0 °C y se añadió TFA (84 mL, 1100 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h, se puso en una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. La eliminación del disolvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón oscuro que fue cubierto en gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/EtOAc para proporcionar el (2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo en forma de sólido de color amarillo.

Método d (a partir de 2-nitroacetaniluros): A una solución de 2-nitroacetaniluro (100 mmol) y DMAP (122 mg, 1 mmol) en THF (100 mL) a 23 °C se añadió gota a gota en 15 min una solución de Boc_2O (22,92 g, 105 mmol) en THF (100 mL) y se continuó agitando a 23 °C hasta que la tlc indicó la conversión completa. La mezcla completa se evaporó a sequedad y se secó a un elevado vacío para dar un sólido de color amarillo a marrón oscuro. Este material se disolvió en THF (200 mL) y se añadió 25 % NH_4OH (77 mL, 500 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 23 °C hasta que la tlc indicó la conversión completa, se puso en una solución 1N de HCl, se extrajo con EtOAc, se lavó la fase orgánica con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en MgSO4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un

sólido de color amarillo a marrón que era lo suficientemente pura para otra transformación o - si fuera necesario - ser cubierta en gel de sílice y purificada por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/EtOAc para dar el (2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo en forma de sólido de color amarillo.

Ejemplo A1

(5-Cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina comercialmente disponible [CAS-No. 35375-74-7] (22,61 g, 94 mmol) y Boc_2O (42,06 g, 193 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. De TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (31,82 g, 99 %).

MS (ISN) 339,1 [$(M-H)^-$] y 341 [$(M+2-H)^-$]; pf 113-115 °C.

Ejemplo A2

(5-Fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina [que se preparó a partir de 4-amino-2-fluorobenzotrifluoruro comercialmente disponible por acetilación con Ac_2O en tolueno a 23 °C, seguido de nitración con ácido nítrico 100 % a 10-23 °C y desacetilación con 2N NaOH en THF a 50 °C] (5,21 g, 23,2 mmol) y Boc_2O (10,63 g, 48,7 mmol). Tras el tratamiento con

2 eq. De TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c) se obtuvo el (5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo en forma de sólido de color amarillo claro (6,33 g, 84 %).

MS (ISN) 323 [$(M-H)^-$]; pf 104 °C.

Ejemplo A3

(4-Fluoro-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo

El (4-Fluoro-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 4-fluoro-2-nitroanilina comercialmente disponible [CAS-No. 364-78-3] (20 g, 128 mmol) y Boc_2O (57,32 g, 263 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. De TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (32,81 g, 99 %).

MS (EI) 256 (M^+); pf 57 °C.

Ejemplo A4

(2-Nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 4-amino-3-nitrobenzotrifluoruro disponible comercialmente [CAS-No. 400-98-6] (20,61 g, 100 mmol) y Boc_2O (44,07 g, 205 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. De TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (30,2 g, 99 %).

MS (ISN) 305,3 [$(M-H)^-$]; pf 72-76 °C.

Ejemplo A5

(4-Cloro-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó via el isocianato a

partir de 4-cloro-2-nitro-fenilamina disponible comercialmente [CAS-No. 89-63-4] (5,0 g, 29 mmol) con difosgeno (1,75 mL, 14,5 mmol) en EtOAc (60 mL), seguido de tratamiento con terc-BuOH (30 mL) en CH_2Cl_2 (60 mL) de acuerdo con el procedimiento general A (Método a). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (6,2 g, 76 %).

MS (EI) 272 (M^+) y 274 [$(M+2)^+$]; pf 76-79 °C.

Ejemplo A6

(4-Cloro-5-fluoro-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 4-cloro-5-fluoro-2-nitro-fenilamina [preparado por cloración de 5-fluoro-2-nitroanilina [CAS-No. 2369-11-1] con NCS en isopropanol a 60 °C de acuerdo con *Synlett* 1999, 1984] (12,94 g, 67,9 mmol) y Boc_2O (30,38 g, 139,2 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (17,06 g, 86 %).

MS (ISN) 289,0 [$(M-H)^-$] y 291 [$(M+2-H)^-$]; pf 72-73 °C.

Ejemplo A7

[2-Nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenilamina [preparada por agitación de la 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina comercialmente disponible [CAS-No. 35375-74-7], 2,2,2-trifluoroetanol y KOH en DMSO a 23 °C durante 32,5 días] y Boc_2O, seguido de

tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (18,955 g).

MS (ISN) 403 [(M-H)$^-$].

Ejemplo A8

(5-Metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

Se preparó el (5-Metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo vía el compuesto di-Boc a partir de 5-metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina [preparada por agitación de 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina comercialmente disponible [CAS-No. 35375-74-7], metanol y KOH en DMSO a 23 °C durante 10 días] (4,14 g, 17,5 mmol) y Boc_2O (8,04 g, 36,8 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (5,86 g).

MS (ISN) 335 [(M-H)$^-$]; pf 68 °C.

Ejemplo A9

(5-Etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina [preparada por agitación de 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina comercialmente disponible [CAS-No. 35375-74-7], etanol y KOH en DMSO a 60 °C durante 7 días] (4,16 g, 16,6 mmol) y Boc_2O (7,62 g, 34,9 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo

con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (5,54 g).

MS (ISN) 349 [(M-H)$^-$]; pf 67 °C.

Ejemplo A10

(4-Metoxi-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 4-metoxi-2-nitroanilina comercialmente disponible [CAS-No. 96-96-8] y Boc_2O, seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color naranja (21,868 g).

MS (ISN) 268,2 [(M-H)$^-$]; pf 53 °C.

Ejemplo A11

(2-Nitro-4-pirrol-1-il-fenil)-carbamato de terc-butilo

El (2-Nitro-4-pirrol-1-il-fenil)-carbamato de terc-butilo se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 2-nitro-4-pirrol-1-il-fenilamina (Ejemplo F1) (13,5 g, 66,4 mmol) y Boc_2O (30,45 g, 139 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (16,0 g, 79 %).

MS (ISN) 302 [(M-H)$^-$].

Ejemplo A12

(5-Metoxi-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó por el compuesto di-Boc a partir de 5-metoxi-2-nitro-fenilamina [CAS-No. 16133-49-6] (7,73 g, 46 mmol) y Boc_2O (20,60 g, 94,3 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo

con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (12,234 g).

MS (EI) 268,2 (M^+); pf 109-112 °C.

Ejemplo A13

[2-Nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilamina [CAS-No. 57925-48-1] [preparada por agitación de 5-cloro-2-nitro-fenilamina comercialmente disponible [CAS-No. 1635-61-6], 2,2,2-trifluoroetanol y KOH en DMSO a 60 °C durante 7 días] (11,0 g, 46,6 mmol) y Boc_2O (21,35 g, 97,8 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (16,052 g).

MS (ISN) 403 [$(M-H)^-$].

Ejemplo A14

(5-Etoxi-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo

El (5-Etoxi-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 5-etoxi-2-nitro-fenilamina [CAS-No. 27076-16-0] [preparada por agitación de 5-cloro-2-nitro-fenilamina comercialmente disponible [CAS-No. 1635-61-6], etanol y KOH en DMSO a 60 °C durante 7 días] (7,78 g, 42,7 mmol) y Boc_2O (19,57 g, 89,7 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (8,71 g).

MS (ISN) 281 [$(M-H)^-$]; pf 98 °C.

Ejemplo A15

(5-Metil-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

A una suspensión de (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A1) (5,00 g, 14,7 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,70 g, 1,47 mmol) y carbonato de potasio (6,09 g, 44,1 mmol) en dioxano/agua (9:1; 50 ml) se añadió a temperatura ambiente trimetilboroxina (2,04 ml, 14,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo condiciones de reflujo durante 15h, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 9:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro (3,25 g, 69%).

MS (ISP) 319,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo A16

(4-Cloro-5-metil-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo

A una suspensión de (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A20) (10,0 g, 32,6 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (3,76 g, 3,26 mmol) y carbonato de potasio (13,5 g, 97,7 mmol) en dioxano/agua (9:1; 100 ml) se añadió a temperatura ambiente trimetilboroxina (4,53 ml, 32,6 mmol). La mezcla de reacción se agitó bajo condiciones de reflujo durante 15h, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 19:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro (4,45 g, 48%).

MS (ISP) 285,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo A17

(5-Cloro-4-metil-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 5-cloro-4-metil-2-nitroanilina comercialmente disponible (10,0 g, 53,6 mmol) y Boc_2O (23,9 g, 109 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido por cromatografía en columna (tolueno/acetato de etilo 19 : 1) en forma de sólido de color amarillo (14,6 g, 95%).

MS (ISN) 285,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo A18

(4-Metil-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

a) N-(4-Metil-3-trifluorometil-fenil)-acetamida

La acetilación de 4-metil-3-trifluorometil-anilina comercialmente disponible (10 g, 57,1 mmol) con ácido acético anhídrido en tolueno a temperatura ambiente proporcionó N-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-acetamida (11,9 g, 96%) en forma de sólido de color blanco; pf 101°C [CAS 22957-86-4].

b) N-(4-Metil-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-acetamida

La nitración de N-(4-metil-3-trifluorometil-fenil)-acetamida (11,6 g, 53,5 mmol) en ácido acético anhídrido proporcionó una mezcla de N-(4-metil-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-acetamida y N-(4-metil-2-nitro-3-trifluorometil-fenil)-acetamida. La separación de esta

mezcla por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 2:1) proporcionó N-(4-metil-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-acetamida (5,2 g, 37%) en forma de un sólido de color amarillo.

c) (4-metil-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

La reacción de N-(4-metil-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-acetamida (5,0 g, 19,1 mmol) con Boc-anhídrido (4,37 g, 20,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general A (Método d) y a continuación reacción con hidróxido amónico (25%; 5,87 ml, 38,1 mmol) proporcionó tras recogida acuosa y purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1) (4-metil-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (4,84 g, 79 %) en forma de un sólido de color amarillo.

MS (ISP) 319,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo A19

(4-Cloro-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

La reacción de N-(4-cloro-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-acetamida [CAS 157554-77-3] (4,02 g, 14,2 mmol) con Boc-anhídrido (3,26 g, 14,9 mmol) de acuerdo con el procedimiento general A (Método c) y a continuación reacción con hidróxido amónico (25%; 4,38 ml, 28,4 mmol) proporcionó tras recogida acuosa y purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 4:1) (4-cloro-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (3,39 g, 70 %) en forma de aceite

de color naranja.

MS (ISP) 339,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo A20

(4,5-Dicloro-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 4,5-dicloro-2-nitroanilina comercialmente disponible [CAS-No. 6641-64-1] (41,5 g, 200 mmol) y Boc_2O (89,7 g, 411 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido por cromatografía en columna (tolueno/acetato de etilo 19:1) en forma de sólido de color marrón claro (58,9 g, 96%).

MS (ISN) 306,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo A21

(4-Cloro-5-etoxi-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 4-cloro-5-etoxi-2-nitro-fenilamina [preparada por agitación de 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina comercialmente disponible [CAS-No. 6641-64-1], etanol y KOH en DMSO a 23 °C durante 20 días y a 60 °C durante 20 h] (7,38 g, 34,7 mmol) y Boc_2O (15,61 g, 71,5 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (7,09 g, 66%).

MS (ISN) 315 [(M-H)$^-$] y 317 [(M+2-H)$^-$]; pf 45-82 °C.

Ejemplo A22

(2-Nitro-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo

Reacción de N-(2-nitro-4-trifluorometoxi-fenil)-

acetamida comercialmente disponible CAS-No.[787-57-5] (10,0 g, 37,6 mmol) con Boc-anhídrido (8,68 g, 39,7 mmol) de acuerdo con el procedimiento general A (Método c) y a continuación reacción con hidróxido amónico (25%; 11,7 ml, 75,7 mmol) proporcionó tras recogida acuosa y purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (ciclohexano/acetato de etilo 4:1) el compuesto del título (12,04 g, 99%) en forma de sólido de color marrón.

MS (ISN) 321 [(M-H)$^-$].

Ejemplo A23

(5-Ciclopropilmetoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 5-ciclopropil-metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina [preparada por agitación de 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina comercialmente disponible [CAS-No. 35375-74-7], (hidroximetil)ciclopropano y KOH en DMSO a 23 °C durante 4 días y a 60 °C durante 7 días] (4,49 g, 16,3 mmol) y Boc_2O (7,45 g, 34,1 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (4,24 g, 85%).

MS (ISN) 375 [(M-H)$^-$]; pf 81 °C.

Ejemplo A24

[2-Nitro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo

Reacción de N-[2-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-acetamida CAS-No.[97963-71-8] (4,25 g, 15 mmol) con

Boc-anhídrido (3,50 g, 16 mmol) de acuerdo con el procedimiento general A (Método c) y a continuación reacción con hidróxido amónico (25%; 4,6 ml, 29,8 mmol) proporcionó tras la recogida acuosa y la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (ciclohexano/ acetato de etilo 4:1) el compuesto del título (3,683 g, 73%) en forma de sólido de color amarillo.

MS (ISN) 335 [(M-H)$^-$]; pf 86-87 °C.

Ejemplo A25

[4-Cloro-2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 4-cloro-2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenilamina [preparado por agitación de 4,5-dicloro-2-nitro-fenilamina comercialmente disponible [CAS-No. 6641-64-1], 2,2,2-trifluoro-etanol y KOH en DMSO a 60 °C durante 5 días] (9,33 g, 34,5 mmol) y Boc_2O (15,8 g, 72,4 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. De TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (8,80 g, 69%).

MS (ISN) 369,0 [(M-H)$^-$] y 371 [(M+2-H)$^-$]; pf 67-69 °C.

Ejemplo A26

[5-(2-Metoxi-etoxi)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 5-(2-metoxi-etoxi)-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina [preparada por agitación de 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina comercialmente

disponible [CAS-No. 35375-74-7], 2-metoxietanol y KOH en DMSO a 60 °C durante 2 días] (12,3 g, 39 mmol) y Boc_2O (20,6 g, 94,5 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (7,906 g, 53%).

MS (ISN) 379 [$(M-H)^-$].

Ejemplo A27

(2-Nitro-4-trifluorometil-5-vinil-fenil)-carbamato de terc-butilo

Una suspensión de (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A1) (6,8 g, 20 mmol), ácido vinil bórico [CAS-No. 4363-34-2] {*Bull. Soc. Chim. Fr.* 1966, (8), 2557-64} (4,312 g, 60 mmol) y K_2CO_3 (8,29 g, 60 mmol) en agua (10 mL) y dioxano (50 mL) se purgaron con corriente de argón a 23 °C durante 10 min, entonces se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) (693 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 20 h, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 9:1) para proporcionar un sólido de color amarillo claro (2,476 g, 37%).

MS (ISN) 331 [$(M-H)^-$].

Ejemplo A28

(2-Nitro-5-propoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó vía el compuesto di-Boc a partir de 5-(2-metoxi-etoxi)-2-nitro-4-

trifluorometil-fenilamina [preparada por agitación de 5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenilamina comercialmente disponible [CAS-No. 35375-74-7] (12,03 g, 50 mmol), n-propanol (30 mL) y KOH (7,26 g, 110 mmol) en DMSO (100 mL) a 60 °C durante 8 días] (4,83 g, 13,3 mmol) y Boc_2O (8,38 g, 38,4 mmol), seguido de tratamiento con 2 eq. de TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general A (Método c). Obtenido en forma de sólido de color naranja (6,62 g, 99%). MS (ISN) 363 [$(M-H)^-$]; pf 91 °C.

Ejemplo A29

(E/Z)-(2-Nitro-5-propenil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

Una suspensión de (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A1) (6,8 g, 20 mmol), ácido (E/Z)-1-prop-1-enil bórico [CAS-No. 6336-44-3] {*Bull. Soc. Chim. Fr.* 1966, (8), 2557-64} (5,1 g, 60 mmol) y K_3PO_4 (12,74 g, 60 mmol) en agua (29 mL) y dioxano (65 mL) se purgó por corriente de argón a 23 °C durante 10 min, se añadió entonces tetraquis(trifenilfosfina) paladio(0) (693 mg, 0,6 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C durante 20 h, se filtró, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (hexano/acetato de etilo 9:1) para proporcionar un aceite de color amarillo claro (3,946 g, 57%).

MS (ISN) 345 [$(M-H)^-$].

Ejemplo A30

(5-Hidroximetil-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-metil-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A15) mediante la siguiente secuencia:

1.) Una mezcla de (5-metil-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A15) (2,42 g, 7,00 mmol), NBS (1,62 g, 9,10 mmol) y peróxido de benzoílo (0,50 g, 1,54 mmol) en CCl_4 (50 mL) se sometió a reflujo y se irradió con una lámpara de luz de 500 W durante 6 h. Se enfrió a 23 °C, se filtró la succinimida y se lavó con CCl_4. Tras la evaporación del solvente al vacío, el bromuro bruto (2,63 g, 6,59 mmol), KOAc (2,94 g, 30 mmol) y $TBAHSO_4$ (100 mg, 0,3 mmol) en DCM (50 mL) se agitaron a 23 °C durante 17 h.

2.) El acetato de 5-terc-butoxicarbonilamino-4-nitro-2-trifluorometil-bencilo obtenido (822 mg, 2,17 mmol) se agitó en THF (10 mL), MeOH (1 mL) y 1 M NaOH (6,52 mL, 6,52 mmol) a 23 °C durante 2 h. Obtenido en forma de aceite de color amarillo (493 mg).

MS (ISN) 335 $[(M-H)^-]$.

Ejemplo A31

(5-Ciclopropil-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

Una mezcla de (2-nitro-4-trifluorometil-5-vinil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A27) (1,66 g, 5 mmol), yoduro de trimetilsulfoxonio (2,75 g, 12,5 mmol) y cloruro de benciltrietilamonio (200 mg, 0,878 mmol) en NaOH 50% (15 ml) y DCM (25 ml) se agitó a 23 °C durante 2 días. La mezcla se diluyó con EtOAc y se lavó con 1N HCl, agua y salmuera, se secó en $MgSO_4$. La eliminación del solvente al

vacío dejó un aceite de color marrón oscuro, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (659 mg). El material de partida residual se eliminó tal como sigue: A una solución del material obtenido (659 mg, 1,9 mmol) en EtOAc (11,5 ml) y MeCN (11,5 ml), se añadió una solución de $RuCl_3$ (30 mg, 0,133 mmol) y $NaIO_4$ (610 mg, 2,85 mmol) en H_2O (3,8 ml) bajo agitación enérgica a 0 °C. La mezcla se agitó durante otros 3 min y entonces se trató con una solución saturada de $Na_2S_2O_3$ (19 ml). La mezcla se diluyó con EtOAc, la fase acuosa se separó, se extrajo una vez con EtOAc. Las fases de EtOAc combinadas se lavaron con salmuera, se secó en $MgSO_4$ y charcoal, se filtró sobre dicalite, se evaporó y se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (heptano/acetato de etilo 9:1) para proporcionar un sólido de color amarillo (630 g, 36%).

MS (ISN) 345,2 $[(M-H)^-]$; pf 117-119 °C.

Procedimiento general C:

Preparación de 5-N-sustituidos-(2-nitro-fenil)-carbamatos de terc-butilo

El (5-Cloro o -fluoro-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo se agitó con la amina deseada opcionalmente con DMSO, DMF, DMA, NMP o THF y/o DIPEA o Et_3N a temperaturas de 23 °C a 130 °C hasta que la tlc indicó la desaparición completa del cloruro o fluoruro. La reacción se enfrió a 23 °C se puso en agua helada, el precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío. En los casos donde el

producto no precipitó, la mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La filtración y la eliminación del solvente al vacío proporcionaron un producto bruto, que - si fuera necesario - se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/EtOAc para dar el compuesto del título puro.

Ejemplo C1

(5-Dimetilamino-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A2) (1,62 g, 5,0 mmol) y dimetilamina (5,6 N en EtOH, 4,47 mL, 25,0 mmol) en DMSO (10 mL) a 23 °C de acuerdo con el procedimiento general C y se obtuvo en forma de sólido de color amarillo (1,48 g).

MS (ISN) 348 [$(M-H)^-$]; pf 110 °C.

Ejemplo C2

(2-Dimetilamino-2'-fluoro-5-nitro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-cloro-2'-fluoro-5-nitro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo D1) (9,568 g, ca. 26 mmol) y Me_2NH (60% en H_2O, 12 mL) en DMSO (87 mL) a 23 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (4,54 g).

MS (ISP) 376,3 [$(M+H)^+$].

Ejemplo C3

[5-(Ciclopropil-metil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A1) (3,40 g, 10 mmol) y ciclopropil-metil-amina hidrocloruro (3,22g, 30 mmol) y Et_3N (6,97 mL, 50 mmol) en DMSO (50 mL) a 23 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (3,74 g).

MS (ISP) 374,2 [$(M+H)^+$].

Ejemplo C4

(4-Cloro-5-isobutilamino-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A20) (3,0 g, 9,77 mmol) e isobutilamina (3,57 g, 48,8 mmol) en DMSO (20 mL) a 55 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido en forma de sólido de color marrón (2,26 g, 67%).

MS (ISP) 344,2 [$(M+H)^+$].

Ejemplo C5

[5-(Metil-propil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A1) (4,00 g, 11,7 mmol), N-metil-propilamina (1,89 ml, 17,6 mmol) y trietilamina (5,73 ml,

41,1 mmol) en DMSO (30 mL) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (4,04 g, 91%).

MS (ISP) 378,3 [(M+H)$^+$].

Ejemplo C6

(5-Isobutilamino-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A1) (5,00 g, 14,7 mmol), isobutil-amina (7,36 mL, 73,4 mmol) en DMSO (35 mL) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (5,39 g, 97%).

MS (ISP) 376,3 [(M-H)$^-$].

Ejemplo C7

(2-Nitro-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A1) (6,81 g, 20 mmol), pirrolidina (8,27 mL, 100 mmol) en DMSO (70 mL) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (7,35 g, 98%).

MS (ISN) 374 [(M-H)$^-$]; pf 138-141 °C.

Ejemplo C8

(5-Morfolin-4-il-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-

cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A1) (1,62 g, 5 mmol), morfolina (2,18 mL, 25 mmol) en DMSO (10 mL) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (1,83 g, 94%).

MS (ISN) 390 [(M-H)$^-$]; pf 75 °C.

Ejemplo C9

[5-(Isobutil-metil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A1) (4,00 g, 11,7 mmol), N-isobutil-metil-amina (1,54 g, 17,6 mmol) y trietilamina (5,73 ml, 41,1 mmol) en DMSO (30 mL) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (4,18 g, 91%).

MS (ISP) 390,3 [(M-H)$^-$].

Ejemplo C10

[5-(Isopropil-metil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A1) (4,00 g, 11,7 mmol), N-isopropil-metil-amina (3,67 ml, 35,2 mmol) y trietilamina (5,73 ml, 41,1 mmol) en DMSO (30 mL) a 50 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (3,27 g, 74%).

MS (ISP) 376,3 [(M-H)$^-$].

Ejemplo C11

[4-Cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-nitro-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A20) (5,0 g, 16,3 mmol) y N-isobutil-metilamina (7,09 g, 81,4 mmol) en DMSO (50 mL) a temperatura ambiente de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido en forma de aceite de color marrón (5,79 g, 99%).

MS (ISP) 358,2 [$(M+H)^+$].

Ejemplo C12

[4-Cloro-5-(isopropil-metil-amino)-2-nitro-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (4,5-dicloro-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A20) (5,0 g, 16,3 mmol) y N-isopropil-metilamina (5,95 g, 81,4 mmol) en DMSO (50 mL) a 75 °C de acuerdo con el procedimiento general C. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (4,07 g, 73%).

MS (ISP) 344,3 [$(M+H)^+$].

Procedimiento general D

Preparación de (4-aril-2-nitro-fenil)-carbamatos de terc-butilo por acoplamiento de Suzuki directo de (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbamatos de terc-butilo con ácidos arilbóricos

Una mezcla de (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo (3,0 mmol), ácido arilbórico (4,5 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (2 mol%) se sometió a reflujo en 1,4-dioxano

(25 mL) y una solución 2M de Na_2CO_3 (7,5 mL) [o alternativamente con una solución 1M de $NaHCO_3$ (7,5 mL), LiCl (6,0 mmol) y $(Ph_3P)_4Pd$ (3 mol%) en DME (30 mL); también posible con Et_3N (9,0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (3 mol%), PPh_3 (6 mol%) en DMF (10 mL) a 100 °C] hasta que la tlc indicó la conversión completa del yoduro. La mezcla se transfirió a un recipiente separado, se añadió H_2O (25 mL) y el producto se extrajo con éter o EtOAc (3 x 30 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con salmuera (50 mL) y se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente proporcionó un residuo de color marrón, que se purificó por cromatgrafía. en columan con gel de sílice con ciclohexano/éter o ciclohexano/EtOAc para dar el compuesto del título .

Ejemplo D1

(2-Cloro-2'-fluoro-5-nitro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-4-yodo-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo [CAS-No. 335349-60-5] (30 g, 75,3 mmol) y ácido 2-fluorofenilbórico (13,82 g, 98,8 mmol) de acuerdo con el procedimiento general D. Obtenido en forma de goma de color amarillo (1,39 g).

MS (ISN) 365,0 $[(M-H)^-]$.

Procedimiento General E

Preparación de (4-aril-2-nitro-fenil)-carbamatos de terc-butilo por acoplamiento de Suzuki de (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbamatos de terc-butilo con bis(pinacolato)diboro y a continuación reacción con haluros de arilo

Una mezcla del (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo (2,0 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,2 mmol), KOAc (6,0 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3 mol%) en 1,4-dioxano (25 mL) se agitó a 100 °C hasta que la tlc indicó la conversión completa del yoduro [cf. *Tetr. Lett.* 1997, *38*, 3841-3844]. Tras la adición del haluro de arilo (4,0 mmol), se añadió la mezcla de $PdCl_2(PPh_3)_2$ (3 mol%) y una solución 2M de Na_2CO_3 (7,5 mL) agitando a 100 °C hasta que la tlc indicó la conversión completa del éster bórico intermediario. La mezcla se transfirió a un recipiente separado, se añadió H_2O (30 mL) y el producto se extrajo con éter o EtOAc (3 x 50 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con salmuera (100 mL) y se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente proporcionó un residuo de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexano/éter o ciclohexano/EtOAc para dar el compuesto del título .

Procedimiento general F

Preparación de 2-nitro-4-pirrol-1-il-fenilaminas por condensación de 2-nitro-1,4-fenilenediamina con 2,5-dimetoxitetrahidrofurano

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

Una mezcla de 2-nitro-1,4-fenilenodiamina (25 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (26 - 32,5 mmol) en HOAc (150 mL) se agitó a 60-120 °C hasta que la tlc indicó la conversión completa de la fenilenodiamina. Tras enfriar a 23 °C, la mezcla se puso en salmuera (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). El combinado de fases orgánicas se

lavó con salmuera (300 mL) y se secó en $MgSO_4$. La eliminación del solvente proporcionó un residuo de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexano/EtOAc para dar el compuesto del título.

Ejemplo F1

2-Nitro-4-pirrol-1-il-fenilamina

El compuesto del título se preparó a partir de 2-nitro-1,4-fenilenodiamina [CAS-No. 5307-14-2] (20 g, 131 mmol) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (18,3 mL, 135 mmol) en HOAc (37 mL) a 95 °C durante 3 h de acuerdo con el procedimiento general F. Obtenido en forma de sólido de color rojo (13,5 g).

MS (EI) 203 (M^+).

Procedimiento general G:

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

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

A una solución del furano (177,5 mmol) en una mezcla de éter anhidro (54 mL) y MeOH abs. (79 mL) conservada a -35 °C se añadió bromo (10,0 mL, 195 mmol) en MeOH (105 mL) gradualmente con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min, se saturó con NH_3 gas hasta pH 8, y se dejó atemperar a 23 °C. Se puso en agua helada, se extrajo con éter (3 x 400 mL), se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4. La evaporación del solvente proporcionó un líquido de color amarillo, que se purificó por destilación al vacío para dar el compuesto del título.

Procedimiento general H

Preparación de (4-alquinil-2-nitro-fenil)-carbamatos de terc-butilo por acoplamiento de Sonogashira de (4-yodo-2-nitro-fenil)-carbamatos de terc-butilo con compuestos acetilénicos

(también acoplamiento de Sonogashira de (4-etinil-2-nitro-fenil)-carbamatos de terc-butilo con haluros de arilo)

Una mezcla del haluro (3,0-4,5 mmol), el compuesto acetilénico (3,0-4,5 mmol), Et3N (13,5 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5 mol%) y PPh3 (2,5 mol%) en THF (12 mL) [con material muy insoluble se puede añadir DMF (hasta 12 mL)] se agitó durante 20 min a 23 °C mientras se purgaba con Argón. Se añadió CuI (1,2 mol %) y se continuó agitando a 60 °C bajo una atmósfera de Argón hasta que la tlc indicó la conversión completa del componente menor [cf. *J. Org. Chem.* 1998, *63*, 8551]. La mezcla se transfirió a un recipiente separado, se añadió 5% ácido cítrico (50 mL) y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ (50 mL) y salmuera (50 mL), seguido de secado en $MgSO_4$. La eliminación del solvente proporcionó un residuo de color amarillo, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con hexano/EtOAc y/o triturado con hexano o EtOH acuoso para dar el compuesto del título.

Procedimiento General J

Preparación del (2-amino-fenil)-carbamatos de terc-butilo por reducción de (2-nitro-fenil)-carbamatos de terc-butilo

Método a: Hidrogenación catalítica

Una mezcla del compuesto nitro (1,0 mmol) en MeOH o EtOH y THF (1:1 ca. 20 mL) [o sólo EtOAc para cloruros aromáticos] y 10% Paladio en carbón (20 mg), Ni-Raney (20 mg) o 5% Platino en carbón se agitó enérgicamente a 23 °C bajo atmósfera de hidrógeno hasta que la tlc indicó la conversión completa. El catalizador se filtró, se lavó con MeOH o EtOH y THF (1:1) [o EtOAc], el solvente se eliminó al vacío para dar el compuesto del título, que generalmente era lo suficientemente puro para siguientes transformaciones, pero que también se podría cristalizar a partir de hexano caliente o ciclohexano si fuera necesario.

Método b: Reducción con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$

Una mezcla del compuesto nitro (1,0 mmol) y $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (5,0 mmol) se agitó en EtOH (30 mL) a 70-80 °C o alternativamente en piridina (3 mL) y DMF (12 mL) a 23 °C en atmósfera de Argón hastq que la tlc indicó la conversión completa [cf. *Tetr. Lett.* **1984**, *25*, 839]. La mezcla de reacción se llevó a pH 8 por adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (2 × 100 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con salmuera y se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente proporcionó un sólido de color amarillo, que - si fuera necesario - puede purificarse por cromatografía en columna en gel de sílice.

Método c: Reducción con Zn y NH_4Cl

A una mezcla del compuesto nitro (1,0 mmol) en EtOH/THF/solución saturada de NH_4Cl (1:1:1, 30 mL) se añadió Zinc en polvo (3,0 mmol) y la mezcla se agitó a 70 °C bajo una atmósfera de Argón hasta que la tlc indicó la

conversión completa. La recogida acuosa tal como se describe en el Método b.

Ejemplo J1

(2-Amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-dimetilamino-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo C1) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de una sustancia amorfa de color amarillo (1,34 g).

MS (ISP) 320 [$(M+H)^+$].

Ejemplo J2

(2-Amino-4-fluoro-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (4-fluoro-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A3) (32,54 g, 127 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color naranja claro (25,03 g).

MS (ISP) 227 [$(M+H)^+$]; pf 119-121 °C.

Ejemplo J3

(2-Amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A4) (30,0 g, 98 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (26,5 g).

MS (ISP) 277,2 [$(M+H)^+$]; pf 133-135 °C.

Ejemplo J4

(2-Amino-4-cloro-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A5) (22,12 g, 85 mmol) por reducción con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ de acuerdo con el procedimiento general J (Método b). Obtenido en forma de sólido de color rojo (13,93 g).

MS (EI) 242 (M^+) y 244 [$(M+2)^+$]; pf 127-128 °C.

Ejemplo J5

(2-Amino-4-cloro-5-fluoro-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-5-fluoro-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A6) (16,48 g, 56,7 mmol) por hidrogenación con 5 % Pt/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color marrón (14,78 g).

MS (ISP) 261,2 [$(M+H)^+$] y 263 [$(M+2+H)^+$]; pf 85-87 °C.

Ejemplo J6

[2-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A) por hidrogenación con 5 % Pt/C De acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (17,374 g).

MS (ISP) 375 [$(M+H)^+$].

Ejemplo J7

(2-Amino-5-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-metoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A8) (5,79 g, 17,2 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (5,36 g).

MS (ISP) 307 [$(M+H)^+$]; pf 125 °C.

Ejemplo J8

(2-Amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-etoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A9) (5,52 g, 15,8 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (3,84 g).

MS (ISP) 321 [$(M+H)^+$]; pf 53 °C.

Ejemplo J9

(2-Amino-4-metoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (4-metoxi-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A10) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color blanco (19,377 g).

MS (ISP) 239,3 [$(M+H)^+$]; pf 114-115 °C.

Ejemplo J10

(5-Amino-2-dimetilamino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-dimetilamino-2'-fluoro-5-nitro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo C2) (4,54 g, 12,1 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C Dd acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (3,324 g).

MS (ISP) 346,4 [$(M+H)^+$]; pf 118-123 °C.

Ejemplo J11

(2-Amino-4-pirrol-1-il-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-nitro-4-pirrol-1-il-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A11) por hidrogenación con 5 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color blanco (9,06 g).

MS (ISP) 274 [$(M+H)^+$].

Ejemplo J12

(2-Amino-5-metoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-metoxi-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A12) (12,234 g, 45,6 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color púrpura (7,185 g).

MS (EI) 238,1 (M^+); pf 98-99 °C.

Ejemplo J13

[2-Amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A13) por hidrogenación con 5% Pt/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (13,157 g).

MS (ISP) 307 [$(M+H)^+$].

Ejemplo J14

(2-Amino-5-etoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-etoxi-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A14) (8,65 g, 30,6 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color púrpura (6,45 g).

MS (ISP) 253 [$(M+H)^+$]; pf 60-95 °C.

Ejemplo J15

[2-Amino-5-(ciclopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [5-(ciclopropil-metil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo C3) (3,74 g, 9,96 mmol) por reducción con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ de acuerdo con el procedimiento general J (Método b). Obtenido en forma de semi-sólido de color naranja (2,00 g).

MS (ISP) 346,4 [$(M+H)^+$].

Ejemplo J16

(2-Amino-4-cloro-5-isobutilamino-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-5-isobutilamino-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo C4) (1,93 g, 5,61 mmol) por reducción con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ de acuerdo con el procedimiento general J (Método b). Obtenido en forma de sólido de color marrón (1,30 g, 74%).

MS (ISP) 314,3 [$(M+H)^+$].

Ejemplo J17

[2-Amino-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [5-(metil-propil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo C5) (3,78 g, 10,0 mmol) por hidrogenación con 10% Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de aceite de color rojo (3,40 g, 98%).

MS (ISP) 248,4 [$(M+H)^+$].

Ejemplo J18

[2-Amino-5-(isobutil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [5-(isobutil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo C6) (5,28 g, 13,99 mmol) por hidrogenación con 10% Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido pálido de

color amarillo (3,69 g, 76%).

MS (ISP) 348,5 [(M+H)$^+$]; pf 141°C.

Ejemplo J19

(2-Amino-5-cloro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A1) (7,00 g, 20,5 mmol) por reducción con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ de acuerdo con el procedimiento general J (Método b). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (3,13 g, 49%).

MS (ISP) 309,3 [(M-H)$^-$]; pf 170°C.

Ejemplo J20

(2-Amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-metil-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A15) (3,40 g, 10,6 mmol) por hidrogenación con 10% Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color verde gris claro (3,0 g, 97%).

MS (ISP) 291,2 [(M+H)$^+$]; pf 174 °C.

Ejemplo J21

(2-Amino-5-cloro-4-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo

(2-Amino-5-cloro-4-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo se preparó a partir de (5-cloro-4-metil-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A16) (11,9 g, 41,4 mmol) por reducción con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ de acuerdo con el

procedimiento general J (Método b). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (9,25 g, 87%).

MS (ISP) 257,1 [(M+H)$^+$]; pf 147 °C.

Ejemplo J22

(2-Amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-5-metil-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A17) (4,45 g, 15,5 mmol) por reducción con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ de acuerdo con el procedimiento general J (Método b). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (3,90 g, 98%).

MS (ISP) 257,2 [(M+H)$^+$]; pf 171 °C.

Ejemplo J23

(2-Amino-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

Preparado a partir de (4-metil-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A18) (4,68 g, 14,6 mmol) por hidrogenación con 10% Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color blanco (3,68 g, 87%).

MS (ISP) 291,3 [(M+H)$^+$]; pf 144 °C.

Ejemplo J24

(2-Amino-4-cloro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-nitro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A19) (3,37 g, 0,99 mmol) por reducción con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ de acuerdo con el procedimiento general J (Método

b). Obtenido en forma de un sólido de color naranja (2,55 g, 83%).

MS (ISP) 309,2 [(M-H)$^-$]; pf 137 °C.

Ejemplo J25

(2-Amino-4-cloro-5-etoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-5-etoxi-2-nitro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A21) (7,04 g, 22,2 mmol) por hidrogenación con 5 % Pt/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (6,32 g, 99%).

MS (ISN) 285 [(M-H)$^-$] y 287 [(M+2-H)$^-$]; pf 148 °C.

Ejemplo J26

(2-Amino-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-nitro-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A22) (10,38 g, 32,2 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (8,76 g, 93%).

MS (ISN) 293 [(M-H)$^-$]; pf 90 °C.

Ejemplo J27

(2-Amino-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-nitro-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo C7) (7,45 g, 19,75 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento

general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color naranja claro (6,75 g, 99%).

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

Ejemplo J28

(2-Amino-5-morfolin-4-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-morfolin-4-il-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo C8) (1,83 g, 4,68 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sustancia amorfa de color rojo (1,72 g, 102%).

MS (ISP) 362 [(M+H)$^+$].

Ejemplo J29

(2-Amino-5-ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-ciclopropilmetoxi-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A23) (5,18 g, 13,8 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (3,80 g, 80%).

MS (ISP) 347 [(M+H)$^+$]; pf 127 °C.

Ejemplo J30

[2-Amino-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-nitro-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-

butilo (Ejemplo A24) (3,65 g, 11 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (3,16 g, 94%).

MS (ISP) 307 [(M+H)$^+$]; pf 127-128 °C.

Ejemplo J31

[2-Amino-4-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de ([4-cloro-2-nitro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A25) (8,70 g, 23,5 mmol) por hidrogenación con 5 % Pt/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (7,94 g, 99%).

MS (ISP) 341,2 [(M+H)$^+$] y 343 [(M+2+H)$^+$]; pf 91-93 °C.

Ejemplo J32

[2-Amino-5-(2-metoxi-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [5-(2-metoxi-etoxi)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A26) (7,90 g, 20,8 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (7,00 g, 96%).

MS (ISP) 351 [(M+H)$^+$]; pf 96-100 °C.

Ejemplo J33

(2-Amino-5-etil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-nitro-4-trifluorometil-5-vinil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A27) (1,20 g, 3,6 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de white solid (1,289 g, 100%).

MS (EI) 304 (M^+); pf 133-139 °C.

Ejemplo J34

(2-Amino-4-trifluorometil-5-vinil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-nitro-4-trifluorometil-5-vinil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A27) (1,01 g, 3,0 mmol) por reducción con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ de acuerdo con el procedimiento general J (Método b). Obtenido en forma de sólido de color naranja (669 mg, 74%).

MS (ISP) 303 [$(M+H)^+$].

Ejemplo J35

(2-Amino-5-propoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-nitro-5-propoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A28) (6,46 g, 17,7 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color blanco (0,93 g, 16%).

MS (ISP) 335 [$(M+H)^+$]; pf 120 °C.

Ejemplo J36

(2-Amino-5-propil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (E/Z)-(2-nitro-5-propenil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A29) (3,0 g, 8,7 mmol) por hidrogenación con 5 % Pt/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (2,984 g, 100%).

MS (ISN) 317 [$(M-H)^-$].

Ejemplo J37

(2-Amino-5-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-fluoro-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A2) (3,34 g, 10,3 mmol) por hidrogenación con 10 % Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (2,93 g, 97%).

MS (ISP) 295,2 [$(M+H)^+$]; pf 107-109 °C.

Ejemplo J38

[2-Amino-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-nitro-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo [preparado a partir de (5-hidroximetil-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A30) (476 mg, 1,42 mmol) por

tratamiento con 3,4-dihidro-2H-pirano (0,19 mL, 2,12 mmol) y p-TsOH (5 mg, 0,03 mmol) en DCM a 0 °C, agitando a 0 °C durante 15 min y a 23 °C durante 18 h.] (0,58 g, 1,38 mmol) reducción con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ de acuerdo con el procedimiento general J (Método b). Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo (414 mg, 77%).

MS (ISP) 391 [$(M+H)^+$].

Ejemplo J39

(2-Amino-5-ciclopropil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-ciclopropil-2-nitro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo A31) (460 mg, 1,33 mmol) por reducción con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ de acuerdo con el procedimiento general J (Método b). Obtenido en forma de sólido de color naranja (300 mg, 71%).

MS (ISP) 317,1 [$(M+H)^+$]; pf 134-137 °C.

Ejemplo J40

[2-Amino-5-(isobutil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [5-(isobutil-metil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo C9) (3,88 g, 9,91 mmol) por hidrogenación con 10% Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de aceite de color naranja (2,70 g, 75%).

MS (ISP) 362,3 [$(M+H)^+$].

Ejemplo J41

[2-Amino-5-(isopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [5-(isopropil-metil-amino)-2-nitro-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo C10) (2,98 g, 7,90 mmol) por hidrogenación con 10% Pd/C de acuerdo con el procedimiento general J (Método a). Obtenido en forma de aceite de color naranja (2,42 g, 88%).

MS (ISP) 348,5 [$(M+H)^+$].

Ejemplo J42

[2-Amino-4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-1-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-nitro-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo C24) (5,55 g, 15,5 mmol) por reducción con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ de acuerdo con el procedimiento general J (Método b). Obtenido en forma de sólido de color marrón pálido (3,98 g, 78%).

MS (ISP) 328,3 [$(M+H)^+$].

Ejemplo J43

[2-Amino-4-cloro-5-(isopropil-metil-amino)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [4-cloro-5-(isopropil-metil-amino)-2-nitro-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo C12) (4,07 g, 11,8 mmol) por reducción con $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ de acuerdo con el procedimiento general J (Método b). Obtenido en forma de sólido de color marrón

pálido (3,08 g, 83%).

MS (ISP) 314,3 [$(M+H)^+$]; pf 116 °C.

Los siguientes métodos se refieren a la preparación de 3-aril-3-oxo-propionatos de etilo o terc-butilo (fórmula general IVa), que sirve como componente esnecial en la síntesis de los compuestos diana (Esquema sintético G).

Procedimiento general K

Método a): Preparación de 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 aril cloruros de ácido y la sal de malonato potásico de etilo o terc-butilo [CAS-no. 6148-64-7 y 75486-33-8] con Et_3N y $MgCl_2$ en CH_3CN a 0°C hasta 23 °C de acuerdo con *Synthesis* 1993, 290. Si el ácido aril carboxílico libre se usa en esta reacción, éste se activa por tratamiento con etil cloroformiato y Et_3N en THF/CH_3CN a 0°C antes de la reacción con la sal de malonato.

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

Los 3-aril-3-oxo-propionatos de terc-butilo se prepararon alternativamente a partir de metil o etil aril ésteres por tratamiento con acetato de terc-butilo litio [preparado por tratamiento de acetato de terc-butilo con diisopropilamida de litio en THF a -78 °C] en presencia de terc-butóxido de litio de acuerdo con *Synthesis* 1985, 45. Si el producto contenía material de partida residual tras la recogida, pudiendo ser así eliminada por saponificación selectiva con LiOH en THF/MeOH/H_2O a 23 °C.

Método c): Preparación de ácidos 3-aril-3-oxo-propionicos

Los ácidos 3-aril-3-oxo-propionicos se prepararon a partir de los aril cloruros de ácido y bis(trimetilsilil)malonato con Et_3N y LiBr en CH_3CN a 0 °C de acuerdo a *Synt. Commun.* 1985, *15*, 1039 (Método c1) o con n-BuLi en éter a -60 °C hasta 0 °C de acuerdo to *Synthesis* 1979, 787 (Método c2).

Método d): Preparación de 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 aril nitrilos y bromoacetato de etilo o terc-butilo [CAS-No. 105-36-2 y 5292-43-3] con Zinc activado en polvo en THF a reflujo, seguido de tratamiento del enamino éster obtenido con 10% HCl en THF a 23 °C de acuerdo a *J. Org.Chem.* 1983, *48*, 3835.

Ejemplo K1

3-Oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-piridin-3-il-benzoato de metilo [CAS-No. 79601-27-7] (1,00 g, 4,69 mmol) por tratamiento con acetato de terc-butilo litio de acuerdo con el procedimiento general K (Método b). Obtenido en forma de aceite de color naranja (673 mg).
MS (ISP) 298,4 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K2

3-Oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-piridin-4-il-benzoato de metilo [CAS-No. 126179-78-0] (3,60 g, 16,88 mmol) por tratamiento con acetato de terc-butilo

litio de acuerdo con el procedimiento general K (Método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (3,88 g). MS (ISN) 296,3 [$(M-H)^-$].

Ejemplo K3

3-Oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-piridin-2-il-benzoato de metilo [CAS-No. 98061-20-2] (9,42 g, 44,18 mmol) por tratamiento con acetato de terc-butilo litio de acuerdo con el procedimiento general K (Método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (8,35 g). MS (ISP) 298,4 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K4

3-[3-(6-Metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(6-metil-piridin-3-il)-benzoato de metilo [preparado por los siguientes procedimientos: Una mezcla de ácido 3-carboxifenilbórico (4,82 g, 29,07 mmol) y 3-bromo-2-metilpiridina (5,00 g, 29,07 mmol) en acetonitrilo (145 mL) y una solución 0,4M de Na_2CO_3 (145 mL) se desgasificó y se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (1,68 g, 5 mol%). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h, se evaporó a sequedad (cf. *Synlett* 2000, 829). El residuo se suspendió en MeOH (400 mL) y se añadió $SOCl_2$ (10,5 mL, 145 mmol) gota a gota a 23 °C y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h. Se evaporó a sequedad, se recogió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un

aceite de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (3,87 g, 17,0 mmol) por tratamiento con acetato de terc-butil litio de acuerdo con el procedimiento general K (Método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (4,73 g).

MS (ISP) 312 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K5

3-[3-(2-Metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-metil-piridin-3-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-carboxifenilbórico (3,96 g, 23,85 mmol), 3-bromo-2-metilpiridina (5,23 g, 21,68 mmol) y K_3PO_4 · (7,60 g, 35,78 mmol) en dioxano (112 mL) se desgasificó y se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (1,37 g, 1,2 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5 h, se evaporó a sequedad. El residuo se suspendió en MeOH (320 mL) y se añadió $SOCl_2$ (7,87 mL, 108,4 mmol) gota a gota a 23 °C y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h. Se evaporó a sequedad, se recogió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. la eliminación del solvente al vacío proprcionó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (2,65 g, 11,66 mmol) por tratamiento con acetato de terc-butil litio de acuerdo con el procedimiento general K (Método b). Obtenido en forma de aceite incoloro (2,62 g).

MS (ISN) 310,2 [$(M-H)^-$].

Ejemplo K6

3-[3-(6-Metil-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(6-metil-piridazin-3-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-carboxifenilbórico (2,24 g, 13,5 mmol) y 3-cloro-6-metilpiridazina (1,79 g, 13,5 mmol) en acetonitrilo (67 mL) y una solución 0,4M de Na_2CO_3 (67 mL) se desgasificó y se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (0,78 g, 5 mol%). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h, se evaporó a sequedad (cf. *Synlett* 2000, 829). El residuo se suspendió en MeOH (200 mL) y se añadió $SOCl_2$ (4,9 mL, 67,5 mmol) gota a gota a 23 °C y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h. Se evaporó a sequedad, se recogió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un aceite de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (2,57 g, 11,26 mmol) por tratamiento con acetato de terc-butil litio de acuerdo con el procedimiento general K (Método b). Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (2,68 g).

MS (ISP) 313 [$(M+H)^+$]; pf 68 °C.

Ejemplo K7

3-[3-(6-Metoxi-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-carboxifenil-bórico (7,11 g, 42,8 mmol) y 3-cloro-6-metoxi-piridazina [CAS-No. 1722-10-7] (6,19 g, 42,8 mmol) en acetonitrilo (212 mL) y una solución 0,4M de Na_2CO_3 (212 mL) se desgasificaron y se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (2,47 g, 5 mol%). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 16 h, se evaporó a sequedad (cf. *Synlett* 2000, 829). El residuo se suspendió en MeOH (630 mL) y se añadió $SOCl_2$ (15,5 mL, 214,1 mmol) gota a gota a 23 °C y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h. Se evaporó a sequedad, se recogió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un aceite de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (5,41 g, 22,15 mmol) por tratamiento con acetato de terc-butil litio de acuerdo con el procedimiento general K (Método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (6,39 g).

MS (ISP) 329 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K8

3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (4,74 g, 32,25

mmol), 3-bromo-2,6-dimetilpiridina [CAS-No. 3430-31-7] (5,00 g, 26,87 mmol) y K_3PO_4 (8,56 g, 35,78 mmol) en dioxano (126 mL) se degasificó y se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (1,53 g, 1,37 mmol). La mezcla de reacción se agitó a a 90 °C durante 18 h. Se evaporó a sequedad, se recogió en EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (2,2 g, 10,6 mmol) por tratamiento con bromoacetato de terc-butilo y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (Método d). Obtenido en forma de aceite de color naranja (2,61 g).

MS (ISP) 326,4 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K9

3-Oxo-3-(3-piridazin-4-il-fenil)-propionic acid terc-butil ester

El compuesto del título se preparó a partir de 3-piridazin-4-il-benzoato de metilo [preparado mediante la siguiente secuencia: i.) Una mezcla equimolar de ácido glioxílico y m-tolil-acetaldehído [CAS-No. 72927-80-1] se calentó a 135 °C durante 17 h. ii.) La 5-hidroxi-4-(m-tolil)-2(5H)-furanona bruta obtenida y el hidrato de hidrazina en BuOH se sometieron a reflujo durante 18 h de acuerdo con *J. Med. Chem.* 1987, *30*, 239. iii.) La 5-m-tolil-2H-piridazin-3-ona obtenida se calentó con un exceso de oxicloruro de fósforo a 95 °C durante 4 h. iv.) La 3-cloro-5-m-tolil-piridazina obtenida se hidrógeno en MeOH y

EtOAc en 5% Pd/C en presencia de NaOAc a 23 °C. v.) La 4-m-tolil-piridazina obtenida se oxidó con $KMnO_4$ en HOAc acuoso a 100 °C durante 4 h. vi.) El ácido 3-piridazin-4-il-benzoico obtenido se esterificó con $SOCl_2$ en MeOH a 60 °C.] por tratamiento con acetato de terc-butil litio de acuerdo con el procedimiento general K (Método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (554 mg).

MS (I SN) 297 [$(M-H)^-$].

Ejemplo K10

3-[3-(6-Metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(6-metoxi-piridin-3-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (6,47 g, 44 mmol), 5-bromo-2-metoxipiridina [CAS-No. 13472-85-0] (5,18 mL, 40 mmol) y K_3PO_4 (12,74 g, 60 mmol) en dioxano (200 mL) se desgasificó y se añadió $Pd(p_3P)_4$ (2,31 g, 5 mol%). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4,5 h. Se evaporó a sequedad, se recogió en EtOAc, se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (1,95 g, 9,28 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de aceite de color marrón (2,81 g).

MS (ISN) 326,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo K11

3-[3-(6-Metil-piridin-2-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(6-metil-piridin-2-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (11,10 g, 75,6 mmol), 2-bromo-6-metilpiridina [CAS-No. 5315-25-3] (10,0 g, 58,1 mmol) y K_3PO_4 (21,22 g, 100 mmol) en dioxano (250 mL) se desgasificó y se añadió $Pd(p_3P)_4$ (3,36 g, 5 mol%). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 38 h. Se evaporó a sequedad, se recogió en EtOAc, se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del seolvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (6,36 g, 32,7 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (7,84 g).

MS (ISN) 311 [(M-H)$^-$].

Ejemplo K12

3-[3-(2-Metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-metil-piridin-4-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-

carboxifenilbórico (7,13 g, 43,0 mmol) y 4-bromo-2-metilpiridina [Chem. Pharm. Bull. 1990, 38 (9), 2446 - 2458] (7,40 g, 43,0 mmol) en acetonitrilo (215 ml) y una solución 0,4M de Na_2CO_3 (215 ml) se desgasificó y se añadió $Pd(p_3P)_4$ (5,0 g, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 18 h y se evaporó a sequedad [Sinlett 2000 (6), 829 - 831]. El residuo se suspendió en MeOH (215 ml), se añadió $SOCl_2$ (15,6 ml, 215 mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4h. La recogida acuosa y la posterior purificación por cromatografía en columna tal como se describe en el ejemplo K4] (10,1 g, 44,4 mmol) por tratamiento con terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (9,50 g, 69 %).

MS (ISP) 312,3 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo K13

3-Oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(3-pirimidin-5-il)-benzoto de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-carboxifenilbórico (7,13 g, 43,0 mmol) y 5-bromo-pirimidina disponible comercialmente (6,84 g, 43,0 mmol) en acetonitrilo (215 ml) y una solución 0,4M de Na_2CO_3 (215 ml) se desgasificó y se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (5,0 g, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h y se evaporó a sequedad [Sinlett 2000 (6) 829 - 831]. El residuo se suspendió en MeOH (215 ml), se añadió $SOCl_2$ (15,6 ml, 215

mmol) gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4h. Se sometió a desarrollo acuoso y posterior purificación por cromatografía en columna tal como se describe en el ejemplo K4] (7,63 g, 35,6 mmol) por tratamiento con terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de aceite amarillo de color claro (6,17 g, 58%).

MS (ISP) 299,4 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K14

3-Oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(3-pirazin-2-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-carboxifenilbórico (7,13 g, 43,0 mmol) y 2-cloro-pirazina disponible comercialmente (4,93 g, 43,0 mmol) en acetonitrilo (215 ml) y una solución 0,4M de Na_2CO_3 (215 ml) se desgasificó y se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (5,0 g, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 4 h y se evaporó a sequedad [Sinlett 2000 (6), 829 - 831]. El residuo se suspendió en MeOH (215 ml), $SOCl_2$ (15,6 ml, 215 mmol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 5h. El desarrollo acuoso y la posterior purificación por cromatografía en columna tal como se describe en el ejemplo K4] (6,79 g, 31,7 mmol) por tratamiento con terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de aceite de color naranja (4,57 g,

48%).

MS (ISP) 299,4 [(M+H)$^+$].

Ejemplo K15

3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-cianofenilbórico comercialmente disponible [CAS-No,150255-96-2] y 4-bromo-2,6-dimetilpiridina [*Chem. Pharm. Bull.* 1990, 38, 2446 y *J. Org. Chem.* 1962, 27, 1665] de acuerdo con el procedimiento general K (método d, ejemplo K8). Obtenido en forma de aceite de color naranja.

MS (ISP) 326,4 [(M+H)$^+$].

Ejemplo K16

3-[3-(6-Metil-pirazin-2-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-cianofenilbórico comercialmente disponible [CAS-No,150255-96-2] y 2-cloro-6-metilpirazina comercialmente disponible de acuerdo con el procedimiento general K (método d; ejemplo K8). Obtenido en forma de aceite de color marrón claro.

MS (ISP) 313,3 [(M+H)$^+$].

Ejemplo K17

3-[3-(2,5-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-cianofenilbórico disponible comercialmente [CAS-No,150255-96-2] y 4-bromo-2,5-dimetil-piridina [CAS-No.

17117-23-6] de acuerdo con el procedimiento general K (método d; ejemplo K8). Obtenido en forma de aceite de color Amarillo claro.

MS (ISP) 326,2 [(M+H)$^+$].

Ejemplo K18

3-[3-(2,3-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-cianofenilbórico comercialmente disponible [CAS-No,150255-96-2] y 4-bromo-2,3-dimetil-piridina [CAS-No. 259807-91-5] de acuerdo con el procedimiento general K (método d; ejemplo K8). Obtenido en forma de aceite de color naranja.

MS (ISP) 326,3 [(M+H)$^+$].

Ejemplo K19

3-[3-(5-Etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-cianofenilbórico comercialmente disponible [CAS-No,150255-96-2] y 4-bromo-5-etil-2-metil-piridina [CAS-No. 98488-99-4] de acuerdo con el procedimiento general K (método d; ejemplo K8). Obtenido en forma de aceite de color naranja.

MS (ISP) 340,2 [(M+H)$^+$].

Ejemplo K20

3-[3-(2-Etil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido

3-cianofenilbórico comercialmente disponible [CAS-No. 150255-96-2] y 4-bromo-2-etil-piridina [CAS-No. 156761-88-5] de acuerdo con el procedimiento general K (método d; ejemplo K8). Obtenido en forma de aceite de color marrón claro.

MS (ISP) 326,2 $[(M+H)^+]$.

Ejemplo K21

3-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (8,82 g, 60 mmol), 5-bromo-2-ciclopropilpiridina bruta {preparada mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de 2,5-dibromopiridina (11,85 g, 50 mmol), cloruro de ciclopropilzinc (0,4 M en THF, 160 mL, 64 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (578 mg, 1 mol%) en THF (55 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 70 °C durante 1,5 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se puso en una solución de $NaHCO_3$ saturada, se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un aceite de color marrón (12,36 g).} (ca. 60 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1,733 g, 3 mol%) y K_2CO_3 (13,82 g, 100 mmol) en tolueno (250 mL), EtOH (22 mL) y H_2O (50 mL) se agitó a 80 °C durante 14 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución de $NaHCO_3$ saturada y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de

color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (9,88 g, 44,87 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (9,65 g, 64%).

MS (ISP) 338,3 $[(M+H)^+]$; pf 72 °C.

Ejemplo K22

3-[3-(6-Isopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(6-isopropil-piridin-3-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (5,78 g, 39,3 mmol), 5-bromo-2-isopropenil-piridina bruta {preparada mediante el siguiente procedimiento: Una solución de $ZnCl_2$ seco (6,81 g, 50 mmol) en THF (71 mL) se añadió gota a gota a una solución de isopropenil bromuromagnesio 0,5 M (100 mL, 50 mmol) a -75 °C y la mezcla se dejó atemperar a 23 °C. Una solución de 2,5-dibromopiridina (9,12 g, 35,5 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (450 mg, 0,39 mmol) en THF (50 mL) se añadió gota a gota a 23 °C y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 20 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se puso en una solución de $NaHCO_3$ saturada, se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un líquido de color marrón (10,98 g).} (ca. 36 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1,24 g, 3 mol%) y K_3PO_4 (11,38 g, 53,1 mmol) en dioxano (180 mL) se agitó a 90 °C

durante 18 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc para obtener un sólido de color amarillo (4,91 g, 22,3 mmol). Este material se hidrógeno con Pd/C 10 % (0,89 g, 0,84 mmol) en ÈtOAc (210 mL) a 23°C durante 28 h.] (4,71 g, 21,2 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (4,95 g, 69%).

MS (ISP) 340 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K23

3-[3-(6-Etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(6-etil-piridin-3-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (2,77 g, 18,8 mmol), 5-bromo-2-etil-piridina [CAS-No. 38749-90-5] (3,24 g, 15,7 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (906 mg, 3 mol%) y K_3PO_4 (4,99 g, 23,5 mmol) en dioxano (77 mL) se agitó a 90 °C durante 18 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía

en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc para obtener un líquido de color amarillo.] (1,94 g, 9,32 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (2,23 g, 74%).

MS (ISP) 326 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K24

3-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-ciano-piridin-4-il)-benzoato de etilo [preparado mediante la siguiente secuencia: 1.) Una mezcla de 3-piridin-4-il-benzoato de etilo .[CAS-No. 4385-74-4] (4,711 g, 20,7 mmol) y peróxido de hidrógeno (3,4 mL, 33,2 mmol) se calentó a 70 °C durante 8 días {tras 4 días se añadió peróxido de hidrógeno adicional (2,1 mL, 20,7mmol)}, entonces se eliminó el solvente, se añadió agua (dos veces 15 mL) y los compuestos volátiles se eliminaron de nuevo. 2.) El 3-(1-oxi-piridin-4-il)-benzoato de etilo obtenido (4,763 g, 19,58 mmol), cianuro de trimetilsililo (7,35 mL, 58,7 mmol) y trietilamina (5,46 mL, 39,2 mmol) en acetonitrilo (20 mL) se sometió a reflujo durante 22,5 h. Tras la evaporación del solvente, el residuo se convirtió en alcalino con 3N Na_2CO_3 (130 mL) y se extrajo cinco veces con diclorometano (120 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con H_2O (100 ml) y salmuera (100 mL), se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un residuo de

color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (4,51 g, 17,88 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (2,53 g).

MS (ISN) 321,3 [(M-H)$^-$].

Ejemplo K25

3-[3-(6-Amino-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(6-amino-piridin-3-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (17,0 g, 115,7 mmol), 2-amino-5-bromo-piridina [CAS-No. 1072-97-5] (15,64 g, 90,4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (5,0 g, 5 mol%) y una solución 0,4 M de Na_2CO_3 (450 mL) en acetonitrilo (450 mL) se agitó a 90 °C durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc para obtener un sólido de color amarillo.] (4,34 g, 22,23 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (4,41 g, 63%).

MS (ISN) 311,1 [(M-H)$^-$]; pf 78-80 °C.

Ejemplo K26

3-[3-(6-Ciano-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(6-ciano-piridin-3-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-carboxifenilbórico (2,08 g, 12,51 mmol) y 5-bromo-piridina-2-carbonitrilo [CAS-No. 97483-77-7] (2,08 g, 11,37 mmol) en acetonitrilo (55 ml) y una solución 0,4M de Na_2CO_3 (55 ml) se desgasificó y se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (657 mg, 0,57 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 18 h y se evaporó a sequedad [*Synlett* 2000 (6), 829 - 831]. El residuo se suspendió en MeOH (300 ml), $SOCl_2$ (2,61 ml, 36 mmol) se añadió gota a gota a 23 °C y la mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 3 días. Se concentró al vacío hasta alrededor de 100 mL, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un residuo de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (1,38 g, 5,79 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de aceite de color naranja (530 mg).

MS (ISN) 323,3 [$(M-H)^-$].

Ejemplo K27

3-Oxo-3-(3-piridazin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-piridazin-3-il-benzoato de metilo [preparado mediante el

siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-carboxifenilbórico (6,98 g, 42,06 mmol) y 3-cloropiridazina [CAS-No. 1120-95-2] (4,817 g, 42,06 mmol) en acetonitrilo (210 ml) y una solución 0,4M de Na_2CO_3 (210 ml) se desgasificó y se añadió $Pd(Ph_3P)_4$ (2,43 g, 2,1 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo durante 15 h y se evaporó a sequedad [*Synlett* 2000 (6), 829 - 831]. El residuo se suspendió en MeOH (500 ml), $SOCl_2$ (15,3 ml, 211 mmol) se añadió gota a gota a 23 °C y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 16 h. Se concentró al vacío hasta alrededor de 100 mL, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un residuo de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (7,35 g, 34,32 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (8,306 g, 81%).

MS (ISP) 299,3 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K28

3-[3-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (6,994 g, 47,6 mmol), (5-bromo-piridin-2-il)-dimetil-amina [CAS-No. 26163-

07-5] (7,326 g, 36,6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2,116 g, 1,83 mmol) y K_3PO_4 (12,436 g, 58,6 mmol) en dioxano (180 mL) se agitó a 90 °C durante 24 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc para obtener un sólido de color amarillo.] (1,157 g, 5,2 mmol) por tratamiento c n terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (1,382 g, 78%).

MS (ISP) 341 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K29

3-[3-(2-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-ciclopropil-piridin-3-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (8,82 g, 60 mmol), trifluoro-metanosulfonato de 2-ciclo-propil-piridin-3-ilo bruto {preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de trifluoro-metanosulfonato de 2-bromo-piridin-3-ilo [CAS-No. 157373-97-2] (5,45 g, 17,81 mmol), cloruro de ciclopropilzinc (0,4 M en THF, 60 mL, 24 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (200 mg, 1 mol%) en THF (20 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 70 °C durante 1,5 h. Se enfrió a temperatura

ambiente, se puso en una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un aceite de color amarillo (5,88 g).} (ca. 18 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (617 mg, 3 mol%) y K_2CO_3 (4,92 g, 32 mmol) en tolueno (90 mL), EtOH (8 mL) y H_2O (18 mL) se agitó a 80°C durante 13 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (3,69 g, 16,75 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (4,32 g, 76%).

MS (ISN) 336,1 [$(M-H)^-$].

Ejemplo K30

3-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(4-metil-piridin-3-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (8,82 g, 60 mmol), 3-bromo-4-metilpiridina [CAS-No. 3430-22-6] (8,60 g, 50 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1,73 g, 3 mol%) y una solución 2M de K_2CO_3 (50 mL) en tolueno (250 mL) y EtOH (22 mL) se agitó a 80°C durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y

salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (8,90 g, 45,8 mmol) por tratamiento c n terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de aceite de color naranja (12,22 g, 86%).

MS (ISP) 312,3 $[(M-H)^-]$.

Ejemplo K31

3-[3-(2-Etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-etil-piridin-3-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (3,53 g, 24 mmol), trifluoro-metanosulfonato de 2-etil-piridin-3-ilo bruto (preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de trifluoro-metanosulfonato de 2-bromo-piridin-3-ilo [CAS-No. 157373-97-2] (6,12 g, 20 mmol), dietilzinc (1,1 M en tolueno, 11 mL, 12 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (230 mg, 1 mol%) en THF (90 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 70°C durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se puso en una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un aceite de color amarillo (5,10 g).} (ca. 20 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (690 mg, 3 mol%) y K_2CO_3 (5,53 g, 40 mmol) en tolueno (100 mL), EtOH (9 mL) y H_2O (20 mL) se

agitó a 80 °C durante 4,5 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (3,44 g, 16,5 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (1,11 g, 21%).

MS (ISP) 326 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K32

3-[3-(4,6-Dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(4,6-dimetil-piridin-3-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (8,82 g, 60 mmol), 5-bromo-2,4-dimetil-piridina [CAS-No. 27063-92-9] (9,3 g, 50 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1,73 g, 3 mol%) y una solución 2M de K_2CO_3 (50 mL) en dioxano (250 mL) y EtOH (22 mL) se agitó a 80°C durante 3,5 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (8,90 g, 42,7 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado,

seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (2,73 g, 20%).

MS (EI) 325,1 (M^+).

Ejemplo K33

3-[3-(6-Ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(6-ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (5,15 g, 35 mmol), 5-bromo-2-ciclopropil-4-metil-piridina {preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de 2,5-dibromo-4-metil-piridina [CAS-No. 3430-26-0] (12,55 g, 50 mmol), cloruro de ciclopropilzinc (0,4 M en THF, 156 mL, 62,5 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (580 mg, 1 mol%) en THF (55 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 70 °C durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se puso en una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un aceite de color amarillo (6,24 g).} (6,19 g, 29,2 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1,01 g, 3 mol%) y una solución 2M de K_2CO_3 (29 mL) en tolueno (146 mL) y EtOH (13 mL) se agitó a 80 °C durante 3 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con

ciclohexano/EtOAc.] (5,11 g, 21,8 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (1,93 g, 25%).

MS (EI) 351 (M^+); pf 65-73 °C.

Ejemplo K34

3-[3-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (11,31 g, 76,9 mmol), 4-bromo-2-etil-6-metil-piridina [CAS-No. 155887-27-7] (12,83 g, 64,1 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (2,22 g, 3 mol%) y K_2CO_3 (17,73 g, 128,2 mmol) en tolueno (360 mL), EtOH (29 mL) y H_2O (72 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (12,34 g, 55,5 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (15,21 g, 81%).

MS (EI) 339 (M^+).

Ejemplo K35

3-[3-(6-Etil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(6-etil-4-metil-piridin-3-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (3,53 g, 24 mmol), 5-bromo-2-etil-4-metil-piridina {preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de 2,5-dibromo-4-metil-piridina [CAS-No. 3430-26-0] (5,0 g, 20 mmol), dietilzinc (1,1 M en tolueno, 10,9 mL, 12 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (231 mg, 1 mol%) en THF (90 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 70 °C durante 0,5 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se puso en una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío seguido de cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc proporcionó un aceite incoloro (5,321 g).} (5,321 g, 20 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (693 mg, 3 mol%) y K_2CO_3 (5,53 g, 40 mmol) en tolueno (100 mL), EtOH (9 mL) y H_2O (20 mL) se agitó a 80 °C durante 3,5 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (2,330 g, 10,5 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el

procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de aceite de color marrón (2,926 g, 82%).

MS (EI) 339 (M^+).

Ejemplo K36

3-[3-(2-Ciclopropil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-ciclopropil-6-metil-piridin-4-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (0,71 g, 4,8 mmol), 4-bromo-2-ciclopropil-6-metil-piridina {preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de 2,4-dibromo-6-metil-piridina [CAS-No. 79055-52-0] (1,00 g, 4,0 mmol), cloruro de ciclopropilzinc (0,4 M en THF, 12,5 mL, 5 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (46 mg, 1 mol%) en THF (4,4 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 70°C durante 1 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se puso en una solución de $NaHCO_3$, se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un aceite de color marrón.} (ca. 4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (139 mg, 3 mol%) y K_2CO_3 (1,11 g, 8,0 mmol) en tolueno (22 mL), EtOH (1,8 mL) y H_2O (4,5 mL) se agitó a 80 °C durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color marrón, que se purificó por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc.] (0,94 g, 4,0 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y

zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (1,17 g, 83%).

MS (ISP) 352 [(M+H)$^+$].

Ejemplo K37

3-[3-(2-Isobutil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-cianofenilbórico comercialmente disponible [CAS-No. 150255-96-2] y 4-cloro-2-isobutil-piridina [D.L. Comins; J. Org. Chem. 50 (1985) 4410] de acuerdo con el procedimiento general K (método d; ejemplo K8). Obtenido en forma de aceite de color amarillo.

MS (ISP) 354,3 [(M+H)$^+$].

Ejemplo K38

3-Oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido 3-cianofenilbórico comercialmente disponible [CAS-No. 150255-96-2] y 4-cloro-2-trifluorometil-piridina [CAS-No. 131748-14-6] de acuerdo con el procedimiento general K (método d; ejemplo K8). Obtenido en forma de aceite de color naranja.

MS (ISP) 364,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo K39

3-[3-(2-Isopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de ácido

3-cianofenilbórico comercialmente disponible [CAS-No. 150255-96-2] y 4-cloro-2-isopropil-piridina [CAS-No. 98420-91-8] de acuerdo con el procedimiento general K (método d; ejemplo K8). Obtenido en forma de aceite de color marrón claro.

MS (ISP) 340,3 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K40

(RS)-3-Oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propanoato de terc-butilo

a) Oxidación de 3-(2-metil-piridin-4-il)-benzoato de metilo (26,2 g, 0,11 mol; ejemplo K12) con H_2O_2 (30%, 31,5 ml, 0,31 mol) en ácido acético (117 ml) a 70°C durante 27 h y la siguiente reacción del N-óxido en ácido acético anhídrido (22 ml) a 135°C durante 30 min proporcionando tras el desarrollo acuoso 3-(2-acetoximetil-piridin-4-il)-benzoato de metilo (25,3 g, 82%) en forma de aceite de color marrón.

b) Hidrólisis del 3-(2-acetoximetil-piridin-4-il)-benzoato de metilo bruto (25,3 g, 0,09 mmol) con metanolato sódico (5,4M en metanol, 5 ml) en metanol (100 ml) a temperatura ambiente durante 48 h tras el desarrollo acuoso y la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo) de 3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-benzoato de metilo (aceite de color marrón, 14,7 g, 68%), que por reacción con 3,4-dihidro-2H-pirano (9,3 ml, 0,10 mol) en diclorometano (165 ml) a temperatura ambiente durante 22h proporcionó tras el desarrollo acuoso y la purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo) un material sin reaccionar (9,46 g) y (RS)-3-[2-(tetrahidro-piran-2-

iloximetil)-piridin-4-il]-benzoato de metilo (7,88 g, 35%) en forma de aceite de color marrón claro.

c) Reacción de (RS)-3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-benzoato de metilo con terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método d; ejemplo K8) proporcionó el compuesto del título en forma de aceite de color amarillo claro.

MS (ISP) 412,2 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K41

3-[3-(6-Metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(6-metil-pirimidin-4-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una solución de 3-clorocarbonil-benzoato de metilo (19,9 g, 0,1 mol) en Et_2O (20 ml) se añadió a 5°C a una solución de 3-oxo-butirato de terc-butilo sal magnésica [preparada a partir de 3-oxo-butirato de terc-butilo (13,4 ml, 82 mmol) y etóxido de magnesio recién preparado [a partir de Mg (2,65 g, 109 mol) en etanol (25 ml)/CCl4 (0,5 ml)] de acuerdo con *Helv. Chim. Acta 1952, 35, 2280*]. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 h y entonces se puso en una solución saturada de NH_4Cl. El pH se ajustó a 1,6 por adición de 25% HCl y la mezcla se extrajo con Et_2O. El aceite de color naranja (27 g) obtenido se calentó en tolueno (400 ml) en presencia de p-TsOH monohidrato (0,69 g, 3,6 mmol) a 100 °C durante 4 h. Tras enfriar, el solvente se evaporó al vacío y el residuo se disolvió en AcOEt. La solución se lavó con

una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secó en Na_2SO_4 y se evaporó al vacío para dar 3-(3-oxo-butiril)-benzoato de metilo (15,6 g). Una muestra de este material (3,0 g, 13,6 mmol) se agitó con 2N KOH (40 ml) a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla se acidificó hasta pH 1 con 3N HCl y el precipitado se aisló por filtración y trituración con AcOEt para dar ácido 3-(3-oxo-butiril)-benzoico (2,3 g). Una solución de este material (2,2 g, 11,0 mmol) en formamida (5,3 ml, 132 mmol) se calentó a 180 °C durante 1 h. La mezcla se enfrió y se particionó entre AcOEt y una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se acidificó con 3N HCl hasta pH 2,6 y se extrajo con AcOEt y el producto bruto obtenido se esterificó calentando en MeOH (12 ml)/4N HCl-Et_2O (3 ml) durante 18 h a 40°C para dar el éster metílico en forma de cristales de color blanco (0,33 g).] (0,8 g, 3,5 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (1,34 g, producto bruto).

Ejemplo K42

3-[3-(2-Metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-metil-pirimidin-4-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-acetil-benzoico (0,82 g, 5 mmol), N-(bis-acetilamino-metil)-acetamida (0,94 g, 5 mmol) y H_2SO_4 concentrado (0,01 ml) se calentó a 155 °C durante 6 h. La mezcla enfriada se

diluyó con H_2O (20 ml) y se recogió el precipitado, se secó y se esterificó calentando en MeOH (12 ml)/4N HCl-Et_2O(3 ml) durante 20 h a 40 °C; los cristales blancos (0,27 g).] (0,80 g, 3,5 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (1,36 g, producto bruto).

MS (ISP) 313,3 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K43

3-Oxo-3-(3-pirimidin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-pirimidin-4-il-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-acetil-benzoico (2,46 g, 15 mmol), N-(bis-formilamino-metil)-formamida (2,18 g, 15 mmol) y H_2SO_4 concentrado (0,1ml) se calentaron a 155°C durante 3 h. La mezcla enfriada se diluyó con H_2O (20 ml) y el precipitado se recogió, se secó y esterificó calentando en MeOH (12 ml)/4N HCl-Et_2O (3 ml) durante 20 h a 40 °C; sólido blanco (1,06 g).] (0,90 g, 4,2 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (1,58 g, producto bruto).

MS (ISP) 299,4 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K44

3-Oxo-3-(3-pirimidin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-pirimidin-2-il-benzoato de metilo [preparado mediante el

siguiente procedimiento: el ácido 3-pirimidin-2-il-benzoico (3,0 g) se esterificó calentando en MeOH (160 ml)/4N HCl-Et_2O(40 ml) durante 16 h a 40 °C ; cristales blancos (1,99 g).] (1,99 g, 9,3 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (3,24 g, producto bruto).

MS (ISP) 299,4 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K45

3-[3-(2-Amino-6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: A una solución de ácido 3-(3-oxo-butiril)-benzoico (2,06 g, 10 mmol) y guanidina hidrocloruro (0,96 g, 10 mmol) en H_2O (10 ml) se añadió 2N NaOH (3 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 72 h, el pH de la mezcla se mantuvo entre 6-7 con adición ocasional de 2N NaOH. Tras enfriar a temperatura ambiente, el pH se ajustó a 3 con 3N HCl y el precipitado se recogió, se secó y se esterificó por agitación en 1N HCl-MeOH (40 ml) durante 3 d a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, AcOEt) para dar el metil éster en forma de sólido de color amarillo (0,61 g).] (0,73 g, 3 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (0,85 g).

MS (ISP) 328,4 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K46

3-[3-(3-Metil-[1,2,4]triazin-6-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(3-metil-[1,2,4]triazin-6-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: A una solución de ácido 3-bromoacetil-benzoico (2,43 g, 10 mmol) en DMSO (17 ml) se añadió 48% HBr acuoso (3,4 ml) y la mezcla se agitó a 55 °C durante 0,5 h. La mezcla enfriada se particionó entre AcOEt y H_2O, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se evaporó al vacío y el residuo sólido se trituró con Et_2O/hexano para dar el ácido 3-oxoacetil-benzoico (1,08 g) en forma de sólido de color blanco. Una solución de este material (3,92 g, 20 mmol) y acetil hidrazida (1,63 g, 22 mmol) en MeOH (20 ml) se agitaron a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se calentó en un autoclave en 5N NH_3-MeOH (30 ml) a 150°C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se particionó entre AcOEt y una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con 3N HCl y se extrajo con AcOEt. El producto bruto se obtuvo a partir del extracto AcOEt se esterificó calentando en 1N HCl-MeOH (80 ml) durante 18 h a 50 °C y el éster bruto obtenido se purificó por cromatografía (gel de sílice, AcOEt) para dar el metil éster en forma de sólido de color amarillo claro (0,45 g).] (0,8 g, 3,5 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método

b). Obtenido en forma de sólido de color amarillo (1,34 g, producto bruto).

MS (ISP) 314,3 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K47

3-[3-(5,6-Dimetil-[1,2,4]triazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(5,6-dimetil-[1,2,4]triazin-3-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una solución de 3-clorocarbonil-benzoato de metilo (31,6 g, 0,15 mol) en Et_2O (0,15 l) se añadió durante 15 min a 0-5 °C a una solución de hidrazinacarboxilato de terc-butilo (19,9 g, 0,1 mol) y piridina (13,3 ml, 0,165 mol) en Et_2O(0,6 l). La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C y durante 1 h a temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt y se lavó sucesivamente con 1N HCl, una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó y se evaporó para dar ácido 3-(N'-terc-butoxicarbonil-hidrazinocarbonil)-benzoico (31,5 g) en forma de sólido de color blanco. Una muestra de este material (29,4 g, 0,1 mol) se agitó en una mezcla de MeOH (0,1 l) y 1 N KOH (0,2 l) durante 18 h a temperatura ambiente. La solución se concentró al vacío y se lavó con AcOEt. La fase acuosa se acidificó hasta obtener un pH de 1 con 3N HCl y el precipitado formado se aisló por filtración, se secó y entonces se agitó con TFA (0,3 l) a temperatura ambiente durante 40 min. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se trituró con Et_2O/EtOH (10:1) para dar el ácido 3-hidrazinocarbonil-benzoico en forma de

sólido de color blanco (16,2 g). Una solución de este material (3,6 g, 20 mmol) y 1,3-butandiona (1,89 g, 22 mmol) en MeOH (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se calentó en el autoclave en 5N NH_3-MeOH (30 mL) a 150 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se particionó entre AcOEt y una solución saturada de $NaHCO_3$. La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con 3N HCl y se extrajo con AcOEt. El producto bruto obtenido a partir del extracto AcOEt se esterificó calentando en 1N HCl-MeOH (80 mL) durante 18 h a 50 °C. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, AcOEt) para dar el metil éster en forma de sólido de color amarillo claro (1,21 g).] (1,21 g, 5 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (1,78 g, producto bruto).
MS (ISP) 328,4 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K48

3-[3-(6-Metil-dimetilamino-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de NaH (50% dispersión en aceite mineral, 1,56 g, 32,5 mmol) en 2-propanol (45 ml) se agitó a 50 °C durante 10 min. Se añadió N-metilguanidina hidrocloruro (3,3 g, 30 mmol) y se continuó agitando durante 10 min. Tras la adición de ácido 3-(3-oxo-butiril)-benzoico (3,1 g, 15

mmol), la mezcla se agitó a 80 °C durante 48 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió H_2O (100 ml) y la mezcla se concentró al vacío a un volumen de ca. 80 ml. El pH se ajustó a 2,5 con 25% HCl y y se recogió el precipitado, se secó y entonces se esterificó por agitación en 1N HCl-MeOH (30 ml) durante 60 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, AcOEt) para dar el metil éster en forma de sólido de color amarillo claro (0,27 g).] (0,26 g, 1 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (0,38 g, producto bruto).

Ejemplo K49

3-[3-(6-Metil-2-dimetilamino-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-metilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de NaH (50% dispersión en aceite mineral, 1,56 g, 32,5 mmol) en 2-propanol (45 ml) se agitó a 50 °C durante 10 min. Se añadió 1,1-dimetilguanidina sulfato (4,08 g, 15 mmol) y se continuó agitando durante 10 min. Tras la adición de ácido 3-(3-oxo-butiril)-benzoico (3,1 g, 15 mmol), la mezcla se agitó a 80 °C durante 40 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió H_2O (100 ml) y la mezcla se concentró al vacío a un volumen de ca. 80 ml. El pH se ajustó a 2,8 con 25% HCl y se recogió el precipitado formado, se secó y entonces se esterificó por agitación en

1N HCl-MeOH (30 mL) durante 18 h a temperatura ambiente. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, AcOEt) para dar el metil éster en forma de sólido de color blanco (0,49 g).] (0,48g, 1,77 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (0,70 g, producto bruto).
MS (ISP) 356,2 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K50

3-{3-[2-(2-Hidroxi-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de rac-3-{6-metil-2-[2-(tetrahidro-piran-2-iloxi)-etilamino]-pirimidin-4-il}-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-carboxifenilbórico (8,3 g, 50,0 mmol), 2,4-dicloro-6-metilpirimidina (8,15 g, 50,0 mmol) y Na_2CO_3 (9,5 g, 90 mmol) en acetonitrilo (160 ml)/H_2O (80 ml) se desgasificó y se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,87 g, 0,75 mmol). La mezcla se agitó durante 18 h a 85°C en una atmósfera de nitrógeno y entonces se concentró al vacío a un volumen de ca. 100 ml, se añadió H_20 (100 ml) y la mezcla se lavó con AcOEt (50 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 2,5 por adición de 25% HCl y el precipitado se recogió y se secó para dar ácido 3-(2-cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-benzoico (9,1 g) en forma de sólido de color blanco. Una muestra de este material (1,49 g, 6 mmol) se calentó en 2-amino-etanol (3,6 ml) a 80°C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el

aceite residual se agitó en 1N HCl-MeOH (20 ml) durante 18 h a 40 °C . El producto bruto (1,36 g) y 3,4-dihidro-2H-pirano (0,86 ml, 9,5 mmol) se agitaron en AcOEt (10 mL)/4N HCl-Et_2O(1,3 ml) durante 4 h a temperatura ambiente La mezcla se diluyó con AcOEt y se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4, se evaporó al vacío, y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice, AcOEt/hexano 1:1) para dar el metil éster en forma de aceite de color amarillo claro (1,53 g).] (1,53g, 4,1 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (1,62 g).

MS (ISP) 456,4 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K51

3-{3-[2-(2-Metoxi-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 3-(2-Cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-benzoico (1,49 g, 6 mmol) se calentó en 2-metoxi-etilamina (5,2 ml) hasta 80 °C durante 2,5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el aceite residual se agitó en 1N HCl-MeOH (20 ml) durante 18 h a 40 °C para dar el metil éster en forma de sólido de color amarillo claro (1,29 g).] (1,29 g, 4,3 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de

aceite de color amarillo claro (1,44 g).

MS (ISP) 386,3 [(M+H)$^+$].

Ejemplo K52

3-[3-(6-Metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 3-(2-Cloro-6-metil-pirimidin-4-il)-benzoico (1,49 g, 6 mmol) se calentó en morfolina (5,2 ml) hasta 120 °C durante 16 h. La mezcla se evaporó al vacío y el aceite residual se agitó en 1N HCl-MeOH (20 ml) durante 20 h a 40 °C para dar el metil éster en forma de sólido de color amarillo claro (1,19 g).] (1,13 g, 4,3 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (1,66 g).

MS (ISP) 398,5 [(M+H)$^+$].

Ejemplo K53

3-[3-(6-Amino-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de rac-3-(2-amino-pirimidin-4-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido 3-carboxifenil-bórico (8,3 g, 50 mmol), 4,6-dicloro-pirimidina (7,45 g, 50 mmol) y Na_2CO_3 (9,5 g, 90 mmol) en CH_3CN (160 ml)/H_2O (80 ml) se desgasificó y se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,16 g, 1,0 mmol). La mezcla se agitó durante 18

h a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno y entonces se concentró al vacío a un volumen de ca. 100 ml. Se añadió H_2O (100 ml) y la mezcla se lavó con AcOEt (50 ml). El pH de la fase acuosa se ajustó a 4,2 por adición de 25% HCl y el precipitado formado se recogió y se secó para dar ácido 3-(6-cloro-pirimidin-4-il)-benzoico (8,84 g) en forma de un sólido de color blanco. Una muestra de este material (0,75 g, 3,2 mmol) se agitó en 25% NH_3 acuoso (5 ml) durante 24 h a temperatura ambiente La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se agitó en 1N HCl-MeOH (10 ml) durante 72 h a 50 °C. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, AcOEt/hexano 1:1) para dar el metil éster en forma de sólido de color amarillo (0,54 g).] (0,62 g, 2,7 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (0,29 g).

MS (ISP) 314,2 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K54

3-[3-(6-Metilamino-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-[6-metilamino-pirimidin-4-il]-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 3-(6-cloro-pirimidin-4-il)-benzoico (1,49 g, 6 mmol) se calentó en 40% metilamina acuosa (5 ml) a 80 °C durante 14 h. La mezcla se evaporó al vacío y el aceite residual se agitó en 1N HCl-MeOH (10 ml) durante 36 h a 50 °C. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, AcOEt) para dar

el metil éster en forma de sólido de color amarillo (0,62 g).] (0,60 g, 2,4 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de sólido de color blanco (0,72 g).

MS (ISP) 328,4 [(M+H)$^+$].

Ejemplo K55

3-[3-(6-Dimetilamino-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-(2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-benzoato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 3-(6-cloro-pirimidin-4-il)-benzoico (1,0 g, 4,3 mmol) se calentó en 5,6M dimetilamina-EtOH (5 ml) hasta 80 °C durante 1,5 h. La mezcla se evaporó al vacío y el aceite residual se agitó en 1N HCl-MeOH (10 ml) durante 72 h a 50 °C . El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, AcOEt) para dar el metil éster en forma de sólido de color amarillo (0,43 g).] (0,39 g, 1,5 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (0,45 g).

MS (ISP) 342,3 [(M+H)$^+$].

Ejemplo K56

3-{3-[6-(2-Metoxi-etilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-[6-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-4-il]-benzoato de metilo

[preparado mediante el siguiente procedimiento: el ácido 3-(6-cloro-pirimidin-4-il)-benzoico (1,0 g, 4,3 mmol) se calentó en 2-metoxi-etilamina (5 ml) hasta 80 °C durante 1 h. La mezcla se evaporó al vacío y el aceite residual se agitó en 1N HCl-MeOH (25 mL) durante 18 h a 50 °C. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, AcOEt-hexano 1:1) para dar el metil éster en forma de sólido de color amarillo claro (0,67 g).] (0,66 g, 2,3 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (0,93 g, no puro).

MS (ISP) 372,3 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K57

3-[2,3']Bipiridinil-4-il-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2,3']bipiridinil-4-carboxilato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido piridina-3-bórico (0,7 g, 5,7 mmol), ácido 2-bromo-isonicotínico (1,15 g, 5,7 mmol) y K_2CO_3 (0,63 g, 4,6 mmol) en CH_3CN (120 mL)/H_2O (10 mL) se desgasificó y se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,13 g, 0,11 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y entonces se concentró al vacío a un volumen de ca. 10 ml. El pH se ajustó a 6 por adición de 3N HCl y la solución entonces se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo se agitó en 1N HCl-MeOH (23 ml) durante 65 h a 50 °C. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice,

AcOEt/ciclohexano 1:1) para dar el metil éster en forma de aceite de color amarillo claro (0,37 g).] (044 g, 2,1 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (0,62 g, producto bruto).

MS (ISP) 299,3 [(M+H)$^+$].

Ejemplo K58

3-[2,4']Bipiridinil-4-il-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2,4']bipiridinil-4-carboxilato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de ácido piridina-4-bórico (0,7 g, 5,7 mmol), ácido 2-bromo-isonicotínico (1,15 g, 5,7 mmol) y K_2CO_3 (0,63 g, 4,6 mmol) en CH_3CN (120 ml)/H_2O (10 ml) se desgasificó y se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,13 g, 0,11 mmol). La mezcla se agitó durante 24 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y entonces se concentró al vacío a un volumen de ca. 10 ml. El pH se ajustó a 6 por adición de 3N HCl y la solución entonces se evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo se agitó en 1N HCl-MeOH (23 ml) durante 65 h a 50 °C. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice, AcOEt/ciclohexano 1:1) para dar el metil éster en forma de aceite de color amarillo claro (0,37 g).] (0,21 g, 1,0 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (0,45 g, producto bruto).

MS (ISP) 299,3 [(M+H)$^+$].

Ejemplo K59

3-(2'-Metil-[2,4']bipiridinil-4-il)-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2'-metil-[2,4']bipiridinil-4-carboxilato de metilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una solución enfriada de 4-bromo-2-metil-piridina (2,75 g) en Et_2O (26 ml) se añadió a -78 °C sobre una solución 1,6 M de butil litio/hexano (12 ml) en Et_2O (50 ml). La solución se agitó durante 20 min a -78 °C. Se añadió triisopropilborato (4,8 ml, 20,8 mmol) y la mezcla se dejó atemperar a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se agitó durante 18 h. Se añadió H_2O (13 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se extrajo con 0,5N NaOH (25 ml) y el combinado de fases acuosas se acidificaron hasta pH 6 con 2N HCl y entonces se extrajo con AcOEt (200 ml). El extracto orgánico se secó y se evaporó al vacío y el residuo se trituró con Et_2O para dar ácido piridina-2-metil-4-bórico (0,36 g). Una mezcla de este material (0,36 g, 2,6 mmol), ácido 2-bromo-isonicotínico (0,53 g, 2,6 mmol) y K_2CO_3 (0,29 g, 2,1 mmol) en CH_3CN (9 ml)/H_2O (4,5 ml) se desgasificó y se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,12 g, 0,1 mmol). La mezcla se agitó durante 70 h a 80 °C en una atmósfera de nitrógeno y entonces se concentró al vacío a un volumen de ca. 5 ml. El pH se ajustó a 6 por adición de 3N HCl y la solución entonces se evaporó a sequedad al vacío. El residuo se agitó en 1N HCl-MeOH (30 ml) durante 20 h a 50 °C . El producto bruto se purificó por cromatografía (gel

de sílice, AcOEt/ciclohexano 1:1) para dar el metil éster en forma de aceite de color amarillo claro (0,22 g).] (0,16 g, 0,71 mmol) por tratamiento con litio terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método b). Obtenido en forma de sólido de color blanco (0,38 g).

MS (ISP) 313,3 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K60

3-[3-(2-Ciclopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-benzonitrilo [preparado mediante la siguiente secuencia: 1.) Una mezcla de ácido 3-cianofenilbórico [CAS-No. 150255-96-2] (23,14 g, 158 mmol), 2-cloro-4-yodo-piridina [CAS-No. 153034-86-7] (35,92 g, 150 mmol), $NaHCO_3$ (30,24 g, 360 mmol) y PPh_3 (1,31 g, 3,3 mol%) en DME (750 mL) y H_2O (360 mL) se desgasificaron a 23 °C antes de añadir $Pd(OAc)_2$ (337 mg, 1 mol%) y la mezcla se sometió a reflujo durante 5 h. Se puso en hielo, se saturó con NaCl sólido, se extrajo con EtOAc (2 x 1000 mL), y se secó el combinado de fases orgánicas sobre Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color amarillo. Se disolvió en EtOAc caliente (ca. 200 mL), se añadió heptano (ca. 350 mL), se dejó atemperar a temperatura ambiente, se filtró el precipitado, se lavó con heptano/EtOAc 3:2, se secó en HV para dar un sólido de color amarillo claro (28,11 g). 2.) Una mezcla del resultante 3-(2-cloro-piridin-4-il)-benzonitrilo (4,29 g, 20 mmol), cloruro de ciclopropilzinc (0,4 M en THF, 62,5

mL, 25 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (690 mg, 3 mol%) en THF (22 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 70 °C durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se puso en una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un sólido de color amarillo claro (2,98 g).] (3,19 g, 14,5 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (3,37 g, 69%).

MS (ISN) 336 [$(M-H)^-$].

Ejemplo K61

3-[3-(2-Ciclopentil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-ciclopentil-piridin-4-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de 3-(2-cloro-piridin-4-il)-benzonitrilo (cf. Ejemplo K60) (4,29 g, 20 mmol), bromuro de ciclopentilzinc (0,5 M en THF, 50 mL, 25 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (690 mg, 3 mol%) en THF (20 mL) se agitó bajo una atmósfera de argón a 70 °C durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se puso en una solución saturada de $NaHCO_3$, se extrajo con éter, se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío seguido de cromatografía en columna con gel de sílice proporcionó un aceite de color naranja (1,63 g).] (1,60 g, 6,44 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado,

seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (1,45 g, 62%).

MS (ISN) 364,3 [$(M-H)^-$].

Ejemplo K62

3-[3-(2-Morfolin-4-il-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-benzonitrilo [preparado mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de 3-(2-cloro-piridin-4-il)-benzonitrilo (cf. Ejemplo K60) (3 x 800 mg, 11,81 mmol) y morfolina (3 x 4 mL, 137,74 mmol) se irradió en el microondas a 200 °C durante 15 min cada una. Las mezclas se pusieron en agua y se extrajeron con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó en $MgSO_4$. La eliminación del solvente al vacío seguido de cromatografía en columna con gel de sílice proporcionó un sólido de color blanco (2,08 g).] (2,00 g, 7,54 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (2,60 g, 90%).

MS (ISP) 383,3 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K63

3-Oxo-3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-fenil]-propanoato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de 3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-benzonitrilo [preparado

mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de 3-(2-cloro-piridin-4-il)-benzonitrilo (cf. Ejemplo K60) (3,59 g, 16,72 mmol) y pirrolidina (15 mL) se irradió en el microondas a 200 °C durante 4-15 min. Las mezclas se pusieron en agua y se extrajo con EtOAc, la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó en $MgSO_4$. La eliminación del solvente al vacío seguido de cromatografía en columna con gel de sílice proporcionó un sólido de color amarillo claro.] (1,18 g, 4,73 mmol) por tratamiento con terc-butil bromoacetato y zinc activado, seguido de hidrólisis con 10% HCl de acuerdo con el procedimiento general K (método d). Obtenido en forma de aceite de color amarillo (1,31 g, 76%).

MS (ISP) 367 [$(M+H)^+$].

Ejemplo K64

(RS)-3-{3-[2-Metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo

a) Oxidación de 3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-benzoato de metilo (28,8 g, 0,12 mol; preparado a partir de ácido 3-carboxifenilbórico disponible comercialmente [CAS-No,25487-66-5] y 4-bromo-2,6-dimetilpiridina [Chem. Pharm. Bull. 38 (1990) 2446 y J. Org. Chem. 27 (1962) 1665] tal como se describe para el 3-(2-metil-piridin-4-il)-benzoato de metilo en ejemplo K12) con H_2O_2 (30%, 36,5 ml, 0,36 mol) en acetic acid (117 ml) a 70 °C durante 27 h y a continuación reacción del N-óxido en ácido acético anhídrido (31 ml) a 135 °C durante 30 min proporcionando tras el desarrollo acuoso 3-(2-acetoximetil-6-metil-piridin-4-il)-benzoato de

metilo (29,2 g, 82%) en forma de aceite de color marrón.

b) Hidrólisis del 3-(2-acetoximetil-6-metil-piridin-4-il)-benzoato de metilo bruto (17,5 g, 58,5 mmol) con metanolato sódico (5,4M en metanol, 3,2 ml) en metanol (65 ml) a temperatura ambiente durante 24 h conduciendo tras el desarrollo acuoso y purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo) a 3-(2-hidroximetil-6-metil-piridin-4-il)-benzoato de metilo (sólido de color amarillo, pf 147 °C; 9,52 g, 63%), que por reacción con 3,4-dihidro-2H-pirano (15 ml, 166 mmol) en THF (90 ml) a temperatura ambiente durante 5d proporcionó tras el desarrollo acuoso y purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo) (RS)-3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-benzoato de metilo (12,4 g, 98%) en forma de aceite de color amarillo.

c) Reacción de (RS)-3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-benzoato de metilo con terc-butil acetato de acuerdo con el procedimiento general K (método d; ejemplo K8) proporcionando el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

MS (ISP) 426,6 [$(M+H)^+$].

Los siguientes métodos se refieren a la preparación de 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-onas (fórmula general IV), que son elementos esenciales en la síntesis de los compuestos diana (Esquema sintético H).

<u>Procedimiento general L</u>

<u>Preparation of 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ones</u>

<u>Método a)</u>

Las 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-onas se prepararon a partir de ácidos 3-aril-3-oxo-propionicos y cantidades catalíticas de H_2SO_4 concentrado o ácido trifluoroacético (TFA) en isopropenil acetato a 23 °C de acuerdo con *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 1896. Los productos finales se purificaron por cromatografía en columna con gel de sílice con hexano/EtOAc.

Método b)

Las 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-onas se prepararon a partir de terc-butil 3-aril-3-oxo-propionatos por tratamiento con trifluoroacético anhídrido (TFAA) en una mezcla de TFA y acetona a 23 °C de acuerdo con *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2253. Los productos finales si fuera necesario purificarlos se puede hacer por cromatografía en columna con gel de sílice con hexano/EtOAc.

Procedimiento general M

Preparación de {2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbamatos de terc-butilo por reacción de (2-amino-fenil)-carbamatos de terc-butilo con etil o terc-butil 3-aril-3-oxo-propionatos o 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-onas

Una mezcla de (2-amino-fenil)-carbamato de terc-butilo o (1,0-1,2 mmol) y (1,0-1,5 mmol) de etil o terc-butil 3-aril-3-oxo-propionato o 6-aril-2,2-dimetil-[1,3]dioxin-4-ona se calentó en tolueno o xileno (4-8 mL) de 80 °C a 150 °C hasta que la tlc indicó el consumo completo del componente minoritario. La solución se dejó enfriar a 23 °C, una vez en reposo el producto normalmente cristalizó

(en los casos donde la cristalización no apareció se indujo por adición de hexano o éter, alternativamente la mezcla de reacción se sometió directamente a cromatografía en columna con gel de sílice). El sólido se filtró, se lavó con éter o mezclas de éter/hexano y se secó al vacío para dar {2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo, que se usaron directamente en el siguiente paso o - si fuera necesario- se purificarían por recristalización o por cromatografía en columna con gel de sílice.

Ejemplo M1

{5-Dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (262 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color rosa (335 mg).

MS (ISP) 543,3 [$(M+H)^+$].

Ejemplo M2

{5-Dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (239 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2)

(223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color naranja (324 mg).
MS (ISN) 541 [(M-H)$^-$]; pf 161 °C.

Ejemplo M3

{5-Dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (239 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K3) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color rosa (295 mg).
MS (ISN) 541,0 [(M-H)$^-$]; pf 169 °C.

Ejemplo M4

{4-Fluoro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-fluoro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J2) (83 mg, 0,37 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (109 mg, 0,37 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (127 mg).
MS (ISP) 450 [(M+H)$^+$].

Ejemplo M5

{4-Fluoro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-fluoro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J2) (170 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (251 mg).
MS (ISP) 450,4 [$(M+H)^+$]; pf 110-115 °C.

Ejemplo M6

(2-{3-[3-(6-Metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K4) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco (399 mg).
MS (ISN) 512,2 [$(M-H)^-$]; pf 74-76 °C.

Ejemplo M7

(5-Dimetilamino-2-{3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (239 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K4) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de

color rosa (358 mg).

MS (ISN) 555,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M8

(4-Fluoro-2-{3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-fluoro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J2) (170 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K4) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (323 mg).

MS (ISN) 462,5 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M9

(2'-Fluoro-3-{3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo [CAS-No. 335255-65-7] (227 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K4) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (347 mg).

MS (ISN) 538,2 [(M-H)$^-$]; pf 86-88 °C.

Ejemplo M10

(5-Dimetilamino-2-{3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-

amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (239 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K5) (234 mg,. 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color rosa (389 mg).

Pf 87-91 °C.

Ejemplo M11

(2-{3-[3-(6-Metil-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-metil-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K6) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (332 mg).

MS (ISP) 515 [$(M+H)^+$]; pf 174 °C.

Ejemplo M12

(5-Dimetilamino-2-{3-[3-(6-metil-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (239 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-metil-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K6) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el

procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (254 mg).

MS (ISP) 558 [(M+H)$^+$]; pf 145 °C.

Ejemplo M13

(2'-Fluoro-3-{3-[3-(6-metil-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo [CAS-No. 335255-65-7] (227 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-metil-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K6) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarilla (330 mg).

MS (ISP) 541 [(M+H)$^+$].

Ejemplo M14

(2-{3-[3-(2-Metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K5) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (322 mg).

MS (ISP) 514,3 [(M+H)$^+$].

Ejemplo M15

(4-Fluoro-2-{3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-fluoro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J2) (170 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K5) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (308 mg).

MS (ISP) 462,2 [$(M+H)^+$]; pf 74-78 °C.

Ejemplo M16

(2'-Fluoro-3-{3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo [CAS-No. 335255-65-7] (227 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K5) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (381 mg).

MS (ISP) 538,2 [$(M+H)^+$]; pf 48-54 °C.

Ejemplo M17

{2-[3-Oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) de acuerdo con el procedimiento

general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco (275 mg).

MS (ISP) 500 [(M+H)$^+$].

Ejemplo M18

{2'-Fluoro-3-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo [CAS-No. 335255-65-7] y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (410 mg).

MS (ISP) 526 [(M+H)$^+$].

Ejemplo M19

{4-Cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

Preparado a partir de (2-amino-4-cloro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J4) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (270 mg).

MS (ISP) 466 [(M+H)$^+$] y 468 [(M+2+H)$^+$].

Ejemplo M20

(4-Cloro-5-fluoro-2-{3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-fluoro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J5) (235 mg, 0,9 mmol) y 3-[3-(6-metil-piridin-3-

il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K4) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco apagado (257 mg).

MS (ISN) 496,1 [(M-H)$^-$] y 498 [(M+2-H)$^-$]; pf 76-80 °C.

Ejemplo M21

{4-Cloro-5-fluoro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-fluoro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J5) (235 mg, 0,9 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de polvos de color rosa (272 mg).

MS (ISN) 482,2 [(M-H)$^-$] y 484 [(M+2-H)$^-$]; pf 170-174 °C.

Ejemplo M22

{4-Metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J23) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco (229 mg).

MS (ISN) 512 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M23

{4-Cloro-5-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (310 mg).

MS (ISP) 480 [$(M+H)^+$] y 482 [$(M+2+H)^+$].

Ejemplo M24

{2-[3-Oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (303 mg).

MS (ISP) 500 [$(M+H)^+$].

Ejemplo M25

{4-Cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J4) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (227 mg).

MS (ISP) 466 [$(M+H)^+$] y 468 [$(M+2+H)^+$].

Ejemplo M26

{2'-Fluoro-3-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo [CAS-No. 335255-65-7] y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (198 mg).

MS (ISP) 526 [(M+H)$^+$].

Ejemplo M27

[2-[3-Oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (331 mg).

MS (ISP) 598 [(M+H)$^+$].

Ejemplo M28

(4-Cloro-2-{3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J4) (182 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K4) (234 mg, 0,75

mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa marrón claro (316 mg).

MS (ISN) 480 [(M-H)$^-$] y 482 [(M+2-H)$^-$].

Ejemplo M29

(4-Cloro-2-{3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J4) (182 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K5) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color marrón claro (286 mg).

MS (ISN) 480 [(M-H)$^-$] y 482 [(M+2-H)$^-$].

Ejemplo M30

{2-[3-Oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K3) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco (284 mg).

MS (ISN) 498,1 [(M-H)$^-$]; pf 70-73 °C.

Ejemplo M31

{5-Metoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J7) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (271 mg).

MS (ISP) 530,2 [$(M+H)^+$]; pf 179 °C (dec.).

Ejemplo M32

{5-Etoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (271 mg).

MS (ISP) 544,2 [$(M+H)^+$]; pf 165 °C (dec.).

Ejemplo M33

[2-[3-Oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (299 mg).

MS (ISP) 598,0 [$(M+H)^+$]; pf 173 °C (dec.).

Ejemplo M34

{4-Metoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-metoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J9) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (258 mg).

MS (ISP) 462,3 [$(M+H)^+$]; pf 148-150 °C.

Ejemplo M35

{2-Dimetilamino-2'-fluoro-5-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (5-amino-2-dimetilamino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J10) (271 mg, 0,78 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) (194 mg, 0,65 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (316 mg).

MS (ISN) 567,1 [$(M-H)^-$]; pf 105-110 °C.

Ejemplo M36

(5-Dimetilamino-2-{3-[3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (239 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-

metoxi-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K7) (246 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (317 mg).

MS (ISP) 574 [(M+H)$^+$]; pf 100-145 °C.

Ejemplo M37

(2'-Fluoro-3-{3-[3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo [CAS-No. 335255-65-7] (227 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K7) (246 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color blanco apagado (352 mg).

MS (ISP) 557 [(M+H)$^+$].

Ejemplo M38

{5-Metoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J7) (230 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K3) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (240 mg).

MS (ISN) 528 [(M-H)$^-$]; pf 164 °C.

Ejemplo M39

{5-Etoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K3) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (234 mg).

MS (ISN) 542 [(M-H)$^-$]; pf 128-144 °C.

Ejemplo M40

[2-[3-Oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K3) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (199 mg).

MS (ISN) 596 [(M-H)$^-$]; pf 68-71 °C.

Ejemplo M41

{4-Cloro-5-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo

(Ejemplo J22) (193 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K3) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (320 mg).

MS (ISN) 478,2 [(M-H)$^-$] y 480 [(M+2-H)$^-$]; pf 135-137 °C.

Ejemplo M42

{5-Metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K3) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de una espuma de color blanco (283 mg).

MS (ISN) 512,2 [(M-H)$^-$]; pf 76-77 °C.

Ejemplo M43

(5-Dimetilamino-2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (239 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K8) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de una sustancia amorfa de color marrón (201 mg).

MS (ISN) 569,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M44

{4-Cloro-5-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridazin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) y 3-oxo-3-(3-piridazin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K9) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (184 mg).

MS (ISN) 479 [(M-H)$^-$] y 481 [(M+2-H)$^-$].

Ejemplo M45

{5-Metil-2-[3-oxo-3-(3-piridazin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) y 3-oxo-3-(3-piridazin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K9) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de un sólido de color amarillo claro (175 mg).

MS (ISN) 513 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M46

(2-{3-[3-(6-Metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (249 mg, 0,9 mmol) y 3-[3-(6-metoxi-piridin-3-

il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K10) (350 mg, 1,07 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de una espuma de color naranja (284 mg).

MS (ISN) 528 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M47

(4-Cloro-2-{3-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-4-cloro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J4) (196 mg, 0,81 mmol) y 3-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K10) (312 mg, 0,95 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de un aceite de color marrón (285 mg).

MS (ISN) 494,1 [(M-H)$^-$] y 496 [(M+2-H)$^-$].

Ejemplo M48

{4-Cloro-5-fluoro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-fluoro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J5) (205 mg, 0,79 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K3) (302 mg, 0,97 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color rosa (340 mg).

MS (ISN) 482,2 [(M-H)$^-$] y 484 [(M+2-H)$^-$].

Ejemplo M49

{2'-Fluoro-3-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo [CAS-No. 335255-65-7] (227 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K3) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite viscoso de color amarillo claro (356 mg).

MS (ISN) 524 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M50

{2-[3-Oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-pirrol-1-il-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-4-pirrol-1-il-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J11) (205 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K3) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de un sólido de color amarillo (300 mg).

MS (ISN) 495 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M51

{5-Metoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-Amino-5-metoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J12) (179 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de una espuma de color marrón claro (256 mg).

MS (ISN) 460,3 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M52

[2-[3-Oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J13) (230 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K3) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de un aceite de color naranja (388 mg).

MS (ISN) 528 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M53

[2-[3-Oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J13) (230 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (362 mg).

MS (ISN) 528 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M54

[2-[3-Oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J13) (230 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2)

(223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (258 mg).
MS (ISN) 528 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M55

(5-Etoxi-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-5-etoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J14) (189 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo claro (247 mg).
MS (ISN) 488 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M56

(5-Etoxi-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-5-etoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J14) (189 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K4) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de una sustancia amorfa de color amarillo claro (247 mg).
MS (ISN) 488 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M57

(5-Etoxi-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (358 mg).

MS (ISN) 556 [(M-H)$^-$]; pf 135-149 °C.

Ejemplo M58

{5-(Ciclopropil-metil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(ciclopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J15) (259 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (393 mg).

MS (ISN) 567,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M59

{5-Isobutilamino-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(isobutil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J18) (347 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo

K2) (297 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (570 mg, 100%).

MS (ISP) 571,2 [$(M+H)^+$].

Ejemplo M60

{5-Metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (290 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) (297 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de un sólido de color blanco (340 mg, 66%).

MS (ISP) 512,2 [$(M-H)^-$]; pf 173 °C.

Ejemplo M61

{4-Metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J23) (290 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) (297 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco (276 mg, 54%).

MS (ISP) 512,2 [$(M-H)^-$]; pf 158 °C.

Ejemplo M62

{4-Cloro-5-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (257 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) (297 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de una espuma de color amarillo claro (370 mg, 77%).

MS (ISP) 478,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M63

{5-Cloro-4-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J21) (257 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) (297 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco apagado (370 mg, 77%).

MS (ISP) 478,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M64

{5-Cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J19) (311 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) (297 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo pálido (400 mg, 75%).

MS (ISP) 534,3 [(M+H)$^+$].

Ejemplo M65

(2'-Fluoro-3-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo [CAS 335255-65-7] (302 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco apagado (480 mg, 89%).

MS (ISP) 540,3 [$(M+H)^+$].

Ejemplo M66

(4-Cloro-5-metil-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (257 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco apagado (470 mg, 95%).

MS (ISP) 492,1 [$(M-H)^-$].

Ejemplo M67

(4-Cloro-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-4-cloro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J4) (243 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-

oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de espuma de color marrón pálido (410 mg, 85%).

MS (ISP) 478,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M68

(5-Metil-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (290 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco (430 mg, 82%).

MS (ISP) 526,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M69

(2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (276 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color marrón claro (420 mg, 82%).

MS (ISP) 512,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M70

(4-Metil-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J23) (290 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo pálido (330 mg, 63%).

MS (ISP) 526,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M71

(5-Dimetilamino-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (319 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color rosa claro (460 mg, 83%).

MS (ISP) 555,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M72

(4-Cloro-5-isobutilamino-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-isobutilamino-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J16) (314 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (480 mg, 87%).

MS (ISP) 549,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M73

(5-(Metil-propil-amino)-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2-amino-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J17) (347 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de espuma de color rojo claro (470 mg, 80%).

MS (ISP) 583,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M74

{5-(Metil-propil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J17) (347 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo

(Ejemplo K2) (297 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color rojo claro (550 mg, 96%).

MS (ISP) 569,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M75

(5-Cloro-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-5-cloro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J19) (311 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de sólido de color blanco apagado (345 mg, 63%).

MS (ISP) 546,0 [(M-H)$^-$]; pf 177°C.

Ejemplo M76

(4-Fluoro-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

Te compound se preparó a partir de (2-amino-4-fluoro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J2) (226 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco apagado (390 mg, 84%).

MS (ISP) 462,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M77

(5-Cloro-4-metil-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J21) (257 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco (372 mg, 75%).

MS (ISP) 492,2 [(M-H)$^-$]; pf 171 °C.

Ejemplo M78

{5-Dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (319 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K13) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de un sólido de color blanco apagado (370 mg, 68%).

MS (ISP) 542,1 [(M-H)$^-$]; pf 144 °C.

Ejemplo M79

{4-Cloro-5-metil-2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo

(Ejemplo J22) (257 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K14) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco (320 mg, 67%).

MS (ISP) 479,2 [(M-H)⁻].

Ejemplo M80

{5-Metil-2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (290 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K14) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco (350 mg, 68%).

MS (ISP) 513,1 [(M-H)⁻].

Ejemplo M81

{2-[3-Oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (276 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K14) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de espuma de color marrón claro (340 mg, 68%).

MS (ISP) 499,1 [(M-H)⁻].

Ejemplo M82

{5-Dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (319 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K14) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color marrón claro (370 mg, 68%).

MS (ISP) 542,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M83

{5-Cloro-2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-5-cloro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J19) (311 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K14) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco apagado (180 mg, 34%).

MS (ISP) 533,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M84

{2'-Fluoro-3-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo [CAS

335255-65-7] (302 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K14) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco apagado (350 mg, 66%).

MS (ISP) 525,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M85

{4-Metil-2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J23) (290 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K14) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco (290 mg, 56%).

MS (ISP) 513,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M86

{4-Cloro-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J4) (243 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K13) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (350 mg, 75%).

MS (ISP) 479,2 [(M-H)$^-$]; pf 169 °C.

Ejemplo M87

{5-Cloro-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J19) (311 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K13) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color amarillo (420 mg, 79%).

MS (ISP) 533,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M88

{4-Cloro-5-isobutilamino-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-isobutilamino-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J16) (235 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K13) (224 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco apagado (260 mg, 64%).

MS (ISP) 536,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M89

{5-Metil-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-

amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (290 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K13) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco (290 mg, 56%).

MS (ISP) 515,3 [$(M+H)^+$].

Ejemplo M90

{5-(Metil-propil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J17) (347 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K13) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color rojo (370 mg, 65%).

MS (ISP) 570,2 [$(M-H)^-$].

Ejemplo M91

(4-Cloro-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J24) (466 mg, 1,5 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (467 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el

procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color naranja (360 mg, 44%).

MS (ISP) 546,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M92

{4-Cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-4-cloro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J24) (466 mg, 1,5 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) (446 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M as a aceite de color amarillo claro (440 mg, 55%).

MS (ISP) 532,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M93

{5-(Metil-propil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J17) (347 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K14) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color rojo claro (350 mg, 61%).

MS (ISP) 570,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M94

{5-Cloro-4-metil-2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J21) (257 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K14) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco (390 mg, 81%).

MS (ISP) 479,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M95

{4-Cloro-5-metil-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (257 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K13) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de aceite de color amarillo claro (440 mg, 91%).

MS (ISP) 479,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M96

{2'-Fluoro-3-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (3-amino-2'-fluoro-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo [CAS 335255-65-7] (302 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K13) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (420 mg, 80%).

MS (ISP) 525,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M97

{4-Metil-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J23) (290 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K13) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (430 mg, 84%).

MS (ISP) 513,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M98

{4-Cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J24) (466 mg, 1,5 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K3) (446 mg, 1,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color naranja (310 mg, 39%).

MS (ISP) 532,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M99

(2-{3-[3-(2-Metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-pirrol-1-il-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-

amino-4-pirrol-1-il-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J11) (273 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de aceite de color amarillo (490 mg, 96%).

MS (ISN) 509,3 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M100

{2-[3-Oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-pirrol-1-il-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-4-pirrol-1-il-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J11) (273 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K14) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de un sólido de color marrón claro (370 mg, 74%).

MS (ISN) 496,1 [(M-H)$^-$]; pf 143°C.

Ejemplo M101

{4-Cloro-2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J24) (310 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K14) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color amarillo (280 mg, 52%).

MS (ISP) 533,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M102

{4-Cloro-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J24) (311 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K13) (298 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color amarillo (320 mg, 60%).

MS (ISP) 533,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M103

[2-[3-Oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K14) (224 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color naranja (370 mg, 82%).

MS (ISP) 596,9 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M104

{4-Cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-

amino-4-cloro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J24) (230 mg, 0,74 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (220 mg, 0,74 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (260 mg, 66%).

MS (ISP) 532,1 [(M-H)$^-$]; pf 158°C.

Ejemplo M105

[2-{3-[3-(2-Metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (374 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color naranja (450 mg, 74%).

MS (ISP) 609,9 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M106

(4-Cloro-2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (174 mg, 0,68 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (220 mg, 0,68 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de

color blanco (290 mg, 84%).

MS (ISP) 506,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M107

(4-Cloro-2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J4) (243 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (325 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color marrón claro (240 mg, 49%).

MS (ISP) 492,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M108

(2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (196 mg, 0,68 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (220 mg, 0,68 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco apagado (300 mg, 82%).

MS (ISP) 540,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M109

(2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (187 mg, 0,68 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (220 mg, 0,68 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco (270 mg, 76%).

MS (ISP) 526,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M110

(2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-4-metil-3-oxo-propionilamino}-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J23) (196 mg, 0,68 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (220 mg, 0,68 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo pálido (300 mg, 82%).

MS (ISP) 540,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M111

(5-Cloro-2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J19) (210 mg, 0,68 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-

butilo (Ejemplo K15) (220 mg, 0,68 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco (260 mg, 68%).

MS (ISP) 560,1 [(M-H)⁻].

Ejemplo M112

(5-Cloro-2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-4-metil-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J21) (174 mg, 0,68 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (220 mg, 0,68 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco (290 mg, 84%).

MS (ISP) 506,2 [(M-H)⁻].

Ejemplo M113

(4-Cloro-2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J24) (311 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (325 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (356 mg, 63%).

MS (ISP) 560,1 [(M-H)⁻].

Ejemplo M114

[2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (374 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (325 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color marrón claro (510 mg, 82%).

MS (ISP) 624,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M115

5-Etoxi-[2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (320 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (325 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (530 mg, 93%).

MS (ISP) 570,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M116

(4-Cloro-5-metil-2-{3-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-

amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (257 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K16) (312 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma marrón claro (470 mg, 95%).
MS (ISP) 493,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M117

(5-Metil-2-{3-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (290 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K16) (312 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color marrón pálido (460 mg, 87%).
MS (ISP) 527,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M118

(4-Metil-2-{3-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-metil-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J23) (290 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K16) (312 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de

color marrón claro (400 mg, 76%).

MS (ISP) 527,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M119

(5-Cloro-4-metil-2-{3-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J21) (257 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K16) (312 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color marrón claro (400 mg, 81%).

MS (ISP) 493,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M120

(4-Cloro-2-{3-[3-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (193 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K17) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (250 mg, 66%).

MS (ISP) 506,2 [(M-H)$^-$]; pf 169°C.

Ejemplo M121

(2-{3-[3-(2,5-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K17) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (360 mg, 89%).

MS (ISP) 540,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M122

(5-Cloro-2-{3-[3-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J19) (233 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K17) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco apagado (240 mg, 57%).

MS (ISP) 560,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M123

[2-{3-[3-(2,5-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de

terc-butilo (Ejemplo K17) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco apagado (300 mg, 64%).

MS (ISP) 624,0 [(M-H)$^-$]; pf 178 °C.

Ejemplo M124

5-Etoxi-[2-{3-[3-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K17) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (250 mg, 58%).

MS (ISP) 570,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M125

(4-Cloro-2-{3-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (193 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K18) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color naranja (280 mg, 73%).

MS (ISP) 506,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M126

(2-{3-[3-(2,3-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K18) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (320 mg, 79%).

MS (ISP) 540,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M127

(2-{3-[3-(2,3-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K18) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (310 mg, 78%).

MS (ISP) 526,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M128

(5-Cloro-2-{3-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J19) (233 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K18) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (340 mg, 81%).

MS (ISP) 560,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M129

[2-{3-[3-(2,3-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K18) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color naranja (330 mg, 70%).

MS (ISP) 624,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M130

5-Etoxi-[2-{3-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-

butilo (Ejemplo K18) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (350 mg, 82%).

MS (ISP) 570,3 [(M-H)⁻].

Ejemplo M131

(4-Cloro-2-{3-[3-(5-etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (193 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(5-etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K19) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco (330 mg, 84%).

MS (ISP) 520,2 [(M-H)⁻]; pf 172 °C.

Ejemplo M132

(2-{3-[3-(5-etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(5-etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K19) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco (300 mg, 72%).

MS (ISP) 554,3 [(M-H)⁻]; pf 173 °C.

Ejemplo M133

(2-{3-[3-(5-Etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(5-etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K19) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (260 mg, 64%).

MS (ISP) 540,3 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M134

[2-{3-[3-(5-Etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(5-etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K19) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (300 mg, 63%).

MS (ISP) 638,2 [(M-H)$^-$]; pf 183 °C.

Ejemplo M135

5-Etoxi-[2-{3-[3-(5-etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(5-etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K19) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (310 mg, 71%).

MS (ISP) 584,2 [(M-H)$^-$]; pf 180 °C.

Ejemplo M136

(4-Cloro-2-{3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (193 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K20) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (274 mg, 72%).

MS (ISP) 506,2 [(M-H)$^-$]; pf 147 °C.

Ejemplo M137

(2-{3-[3-(2-Etil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K20) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el

procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (295 mg, 73%).

MS (ISP) 540,3 [(M-H)⁻]; pf 158 °C.

Ejemplo M138

(2-{3-[3-(2-Etil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K20) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (275 mg, 70%).

MS (ISP) 526,1 [(M-H)⁻]; pf 150 °C.

Ejemplo M139

(5-Cloro-2-{3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J19) (233 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K20) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (288 mg, 67%).

MS (ISP) 560,3 [(M-H)⁻]; pf 116 °C.

Ejemplo M140

[2-{3-[3-(2-Etil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K20) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (346 mg, 74%).

MS (ISP) 624,2 [(M-H)$^-$]; pf 161 °C.

Ejemplo M141

5-Etoxi-[2-{3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K20) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (339 mg, 79%).

MS (ISP) 570,3 [(M-H)$^-$]; pf 151 °C.

Ejemplo M142

(5-Dimetilamino-2-{3-[3-(6-metil-piridin-2-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (239 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-metil-piridin-2-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K11) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color marrón claro (339 mg, 67%).

MS (ISN) 555 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M143

(4-Cloro-2-{3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (193 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K21) (253 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (342 mg, 88%).

MS (ISN) 518,1 [(M-H)$^-$] y 520 [(M+2-H)$^-$].

Ejemplo M144

{5-Etoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J14) (194 mg, 0,77 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (224 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (203 mg, 55%).

MS (ISN) 474,2 [(M-H)⁻].

Ejemplo M145

{5-Etoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J14) (193 mg, 0,76 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) (221 mg, 0,74 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco apagado (227 mg, 65%).
MS (ISN) 474,2 [(M-H)⁻].

Ejemplo M146

{2-[3-Oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-feniletinil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-feniletinil-fenil)-carbamato de terc-butilo {CAS-No. [335255-26-0]} (231 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K3) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido blanco apagado (313 mg, 44%).
MS (ISN) 474,2 [(M-H)⁻]; pf 198 °C.

Ejemplo M147

{4-(4-Fluoro-feniletinil)-2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-4-(4-fluoro-feniletinil)-fenil]-carbamato de terc-butilo {CAS-No. [335255-58-0]} (245 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo

K3) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de una sustancia amorfa de color marrón claro (325 mg, 79%).

MS (ISN) 548 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M148

[2-{3-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K21) (253 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (344 mg, 72%).

MS (ISN) 635,9 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M149

(2-{3-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K21) (253 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (325 mg, 78%).

MS (ISN) 552 [(M-H)$^-$]; pf 150-153 °C.

Ejemplo M150

(2-{3-[3-(6-Metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (232 mg, 0,80 mmol) y 3-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K10) (270 mg, 0,82 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (287 mg, 66%).

MS (ISN) 542,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M151

[2-{3-[3-(6-Metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J13) (240 mg, 0,78 mmol) y 3-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K10) (293 mg, 0,89 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color rojo (288 mg, 66%).

MS (ISN) 558,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M152

[2-{3-[3-(6-Metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (296 mg, 0,79 mmol) y 3-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K10) (289 mg, 0,88 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color naranja (402 mg, 81%).

MS (ISN) 625,9 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M153

(2-{3-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K21) (253 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (311 mg, 77%).

MS (ISN) 538,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M154

{5-Metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general

M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (270 mg, 70%).

MS (ISN) 512,2 [(M-H)⁻].

Ejemplo M155

{5-Metoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J7) (230 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (326 mg, 82%).

MS (ISN) 528,0 [(M-H)⁻].

Ejemplo M156

{4-(4-Fluoro-feniletinil)-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-4-(4-fluoro-feniletinil)-fenil]-carbamato de terc-butilo {CAS-No. [335255-58-0]} (245 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color naranja (304 mg, 74%).

MS (ISN) 548,1 [(M-H)⁻].

Ejemplo M157

{2-[3-Oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-feniletinil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-feniletinil-fenil)-carbamato de terc-butilo {CAS-No. [335255-26-0]} (231 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (322 mg, 81%).

MS (ISN) 530,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M158

[2-{3-[3-(5-Ciclopropil-piridin-2-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J13) (230 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K21) (253 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color marrón claro (323 mg, 76%).

MS (ISN) 568,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M159

(2-{3-[3-(6-Isopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-

amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-isopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K22) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de amorfous brown substance (266 mg, 65%).

MS (ISN) 538,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M160

[2-{3-[3-(6-Isopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-isopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K22) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color marrón claro (368 mg, 77%).

MS (ISN) 638 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M161

(4-Cloro-2-{3-[3-(6-isopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (193 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-isopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K22) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de

color blanco apagado (160 mg, 41%).

MS (ISN) 520 [(M-H)$^-$] y 522 [(M+2-H)$^-$]; pf 168 °C.

Ejemplo M162

(2-{3-[3-(6-Isopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-isopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K22) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (197 mg, 47%).

MS (ISN) 554 [(M-H)$^-$]; pf 154 °C.

Ejemplo M163

{4-Cloro-5-etoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-etoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J25) (215 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (142 mg, 37%).

MS (ISN) 508 [(M-H)$^-$] y 510 [(M+2-H)$^-$]; pf 100 °C.

Ejemplo M164

(4-Cloro-5-etoxi-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-etoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J25) (215 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (280 mg, 71%).

MS (ISN) 522,0 [(M-H)$^-$] y 524 [(M+2-H)$^-$]; pf 184 °C.

Ejemplo M165

{5-Cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J19) (233 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (261 mg, 65%).

MS (ISN) 532,2 [(M-H)$^-$] y 534 [(M+2-H)$^-$].

Ejemplo M166

{5-Etoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido amarillo claro (271 mg, 66%).

MS (ISN) 542 [(M-H)⁻].

Ejemplo M167

{2-[3-Oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometoxi-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J26) (219 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo claro (271 mg, 70%).

MS (ISN) 514 [(M-H)⁻].

Ejemplo M168

(2-{3-[3-(2-Metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J26) (219 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo claro (275 mg, 69%).

MS (ISN) 528 [(M-H)⁻].

Ejemplo M169

{2-[3-Oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J27) (259 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (259 mg, 61%).

MS (ISN) 567,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M170

{5-Morfolin-4-il-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-morfolin-4-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J28) (271 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (346 mg, 79%).

MS (ISN) 583,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M171

(4-Cloro-2-{3-[3-(6-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (193 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K23) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general

M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (307 mg, 81%).

MS (ISN) 506,2 [(M-H)$^-$] y 508 [(M+2-H)$^-$].

Ejemplo M172

(5-Etoxi-2-{3-[3-(6-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K23) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (324 mg, 76%).

MS (ISN) 570,1 [(M-H)$^-$]; pf 123-126 °C.

Ejemplo M173

(2-{3-[3-(6-Etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K23) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo (296 mg, 75%).

MS (ISN) 526 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M174

(2-{3-[3-(6-Etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K23) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo (324 mg, 80%).

MS (ISN) 540 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M175

[2-{3-[3-(6-Etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K23) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo (422 mg, 90%).

MS (ISN) 624 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M176

{5-Ciclopropilmetoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J29) (260 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo (311 mg, 73%).

MS (ISN) 568 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M177

(5-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J29) (260 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo (325 mg, 74%).

MS (ISN) 582 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M178

(5-Ciclopropilmetoxi-2-{3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-ciclopropilmetoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J29) (260 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-

butilo (Ejemplo K21) (253 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo (283 mg, 62%).

MS (ISN) 608 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M179

[2-[3-Oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J30) (230 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo (298 mg, 75%).

MS (ISN) 528 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M180

(2-{3-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K24) (242 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color naranja (314 mg, 80%).

MS (ISN) 523,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M181

(2-{3-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K24) (242 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco (275 mg, 68%).

MS (ISN) 537,1 [(M-H)$^-$]; pf 97-99 °C.

Ejemplo M182

[4-Cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-4-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J31) (256 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (282 mg, 67%).

MS (ISN) 562,1 [(M-H)$^-$] y 564 [(M+2-H)$^-$].

Ejemplo M183

[4-Cloro-2-{3-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-

amino-4-cloro-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J31) (256 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K24) (242 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido incoloro (249 mg, 53%).

MS (ISN) 587,0 [(M-H)$^-$] y 589 [(M+2-H)$^-$]; pf 116-120 °C.

Ejemplo M184

(2-{3-[3-(6-Ciano-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-ciano-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K26) (242 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (305 mg, 78%).

MS (ISN) 523,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M185

{2-[3-Oxo-3-(3-piridazin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridazin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K27) (224 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco (250 mg, 67%).

MS (ISN) 499,1 [(M-H)⁻]; pf 146-149 °C.

Ejemplo M186

{2-[3-Oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometoxi-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J26) (219 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K3) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (271 mg, 69%).

MS (ISN) 514,1 [(M-H)⁻]; pf 128-130 °C.

Ejemplo M187

(2-{3-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J26) (219 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K21) (253 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (252 mg, 60%).

MS (ISN) 554,0 [(M-H)⁻].

Ejemplo M188

{5-(2-Metoxi-etoxi)-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2-metoxi-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J32) (263 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (257 mg, 60%).

MS (ISN) 572 [(M-H)$^-$]; pf 148-150 °C.

Ejemplo M189

[2-{3-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2-metoxi-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2-metoxi-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J32) (263 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K24) (242 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (278 mg, 61%).

MS (ISN) 597 [(M-H)$^-$]; pf 125-130 °C.

Ejemplo M190

(2-{3-[3-(2-Ciano-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J33) (228 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

(Ejemplo K24) (242 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (308 mg, 74%).

MS (ISN) 551 [(M-H)$^-$]; pf 86 °C.

Ejemplo M191

{5-Etil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J33) (228 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color amarillo claro (373 mg, 94%).

MS (ISN) 526 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M192

(2-{3-[3-(6-Metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J26) (219 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K10) (246 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color naranja (226 mg, 71%).

MS (ISN) 544,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M193

(2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J26) (219 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (240 mg, 59%).

MS (ISN) 542,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M194

{2-[3-Oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-5-vinil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-5-vinil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J34) (227 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color amarillo (290 mg, 60%).

MS (ISN) 524 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M195

{2-[3-Oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-propoxi-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-propoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-

butilo (Ejemplo J35) (251 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (369 mg, 88%).

MS (ISN) 556,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M196

(2-{3-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-propoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-propoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J35) (251 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K21) (253 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (372 mg, 83%).

MS (ISN) 596,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M197

(2-{3-[3-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K28) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de

color amarillo claro (309 mg, 74%).

MS (ISP) 557 [$(M+H)^+$]; pf 187-188 °C.

Ejemplo M198

[2-{3-[3-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K28) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (409 mg, 85%).

MS (ISP) 641 [$(M+H)^+$]; pf 167-169 °C.

Ejemplo M199

(2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-propoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-propoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J35) (251 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (172 mg, 49%).

MS (ISN) 596,1 [$(M-H)^-$].

Ejemplo M200

(2-{3-[3-(2-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K29) (253 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color amarillo (223 mg, 58%).

MS (ISN) 538,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M201

(2-{3-[3-(2-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K29) (253 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color amarillo (255 mg, 61%).

MS (ISN) 552,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M202

(2-{3-[3-(2-Metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-propil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-propil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J36) (239 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (292 mg, 70%).

MS (ISN) 554 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M203

(5-Etil-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J33) (152 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (156 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (213 mg, 79%).

MS (ISN) 540 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M204

(2-{3-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-propil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-propil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J36) (239 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-

butilo (Ejemplo K21) (253 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (274 mg, 63%).

MS (ISN) 580 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M205

(2-{3-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J33) (152 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K21) (169 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (211 mg, 74%).

MS (ISN) 566 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M206

(2-{3-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K30) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (276 mg, 72%).

MS (ISN) 512,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M207

(2-{3-[3-(2-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K29) (253 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (210 mg, 48%).

MS (ISN) 582,0 [$(M-H)^-$].

Ejemplo M208

(2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J33) (152 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (163 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco (185 mg, 67%).

MS (ISP) 556 [$(M+H)^+$].

Ejemplo M209

(2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-propil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-propil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J36) (239 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco (325 mg, 76%).

MS (ISN) 568 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M210

{2-[3-Oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-propil-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-propil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J36) (239 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color amarillo (180 mg, 44%).

MS (ISN) 540 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M211

(5-Etoxi-2-{3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K30) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el

procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (314 mg, 75%).

MS (ISN) 556,0 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M212

[2-{3-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K30) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (380 mg, 83%).

MS (ISN) 609,9 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M213

(5-Metil-2-{3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K30) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco (301 mg, 76%).

MS (ISN) 526,0 [(M-H)$^-$]; pf 167-169 °C.

Ejemplo M214

(2-{3-[3-(2-Etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K31) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color blanco (346 mg, 85%).

MS (ISN) 540 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M215

(5-Etoxi-2-{3-[3-(2-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K31) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo (294 mg, 69%).

MS (ISN) 570 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M216

[2-{3-[3-(2-Etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K31) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo (373 mg, 80%).

MS (ISN) 624 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M217

(5-Metil-2-{3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K4) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color blanco apagado (331 mg, 84%).

MS (ISN) 526 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M218

(5-Etoxi-2-{3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo

(Ejemplo K4) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo (301 mg, 72%).

MS (ISN) 556 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M219

[2-{3-[3-(6-Metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K4) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color marrón claro (231 mg, 50%).

MS (ISN) 610 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M220

(2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J37) (221 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (301 mg, 74%).

MS (ISP) 544,1 [(M+H)$^+$].

Ejemplo M221

(2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-5-vinil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-5-vinil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J34) (227 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (199 mg, 48%).

MS (ISN) 552,0 [(M-H)$^-$]; pf 169 °C (dec.).

Ejemplo M222

(5-(2-Metoxi-etoxi)-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2-metoxi-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J32) (263 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (351 mg, 80%).

MS (ISN) 586 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M223

[2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2-metoxi-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2-metoxi-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J32) (263 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (337 mg, 75%).

MS (ISN) 600 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M224

(2-{3-[3-(2-Metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-5-vinil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-5-vinil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J34) (227 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (313 mg, 77%).

MS (ISN) 538 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M225

(2-{3-[3-(4,6-Dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(4,6-dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-

butilo (Ejemplo K32) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (322 mg, 79%).
MS (ISN) 540,3 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M226

(2-{3-[3-(6-Ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K33) (264 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo claro (318 mg, 75%).
MS (ISN) 566 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M227

(2-{3-[3-(6-Ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K33) (264 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo claro (345 mg, 77%).
MS (ISN) 596 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M228

[2-{3-[3-(6-Ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K33) (264 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa amarilla clara (353 mg, 72%).
MS (ISN) 650 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M229

(2-{3-[3-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K34) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo claro (332 mg, 80%).
MS (ISN) 554 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M230

(5-Etoxi-2-{3-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K34) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo claro (336 mg, 77%).
MS (ISN) 584 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M231

[2-{3-[3-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K34) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo claro (421 mg, 88%).
MS (ISN) 638 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M232

(2-{3-[3-(4,6-Dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(4,6-dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-

butilo (Ejemplo K32) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (350 mg, 82%).

MS (ISN) 570,3 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M233

[2-{3-[3-(4,6-Dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(4,6-dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K32) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color marrón claro (388 mg, 83%).

MS (ISN) 624,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M234

(2-{3-[3-(6-Etil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-etil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K35) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de una sustancia amorfa de color rojo (184 mg, 44%).

MS (ISN) 554 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M235

(5-Etoxi-2-{3-[3-(6-etil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-etil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K35) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color rojo (184 mg, 42%).

MS (ISN) 584 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M236

[2-{3-[3-(6-Etil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-etil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K35) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de una sustancia amorfa de color rojo (229 mg, 48%).

MS (ISN) 638 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M237

(2-{3-[3-(2-Ciclopropil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciclopropil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K36) (264 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo (309 mg, 73%).
MS (ISP) 568 [(M+H)$^+$].

Ejemplo M238

(2-{3-[3-(2-Ciclopropil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciclopropil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K36) (264 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo (282 mg, 63%).
MS (ISP) 598 [(M+H)$^+$].

Ejemplo M239

[2-{3-[3-(2-Ciclopropil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciclopropil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-

propanoato de terc-butilo (Ejemplo K36) (264 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo (347 mg, 71%).
MS (ISP) 650 [(M+H)$^+$].

Ejemplo M240

(5-Metil-2-{3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (357 mg, 1,23 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K5) (383 mg, 1,23 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (426 mg, 66%).
MS (ISN) 526,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M241

[2-{3-[3-(2-Metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J38) (293 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo (168 mg, 36%).
MS (ISN) 626 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M242

(2-{3-[3-(2-Isobutil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (203 mg, 0,70 mmol) y 3-[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K37) (247 mg, 0,70 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (290 mg, 73%).

MS (ISP) 568,3 [(M-H)$^-$]; pf 129 °C.

Ejemplo M243

[2-{3-[3-(2-Isobutil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (262 mg, 0,70 mmol) y 3-[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K37) (247 mg, 0,70 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de aceite de color marrón claro (320 mg, 70%).

MS (ISP) 652,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M244

(4-Cloro-5-metil-2-{3-oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-

amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (180 mg, 0,70 mmol) y 3-oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K38) (256 mg, 0,70 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (270 mg, 70%).

MS (ISP) 546,2 [(M-H)$^-$]; pf 188 °C.

Ejemplo M245

(5-Metil-2-{3-oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (203 mg, 0,70 mmol) y 3-oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K38) (256 mg, 0,70 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (290 mg, 71%).

MS (ISP) 580,2 [(M-H)$^-$]; pf 117 °C.

Ejemplo M246

(5-Cloro-2-{3-oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J19) (218 mg, 0,70 mmol) y 3-oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K38) (256 mg, 0,70 mmol) de acuerdo con el

procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (260 mg, 62%).

MS (ISP) 600,1 [(M-H)⁻]; pf 132 °C.

Ejemplo M247

[2-{3-Oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (262 mg, 0,70 mmol) y 3-oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K38) (256 mg, 0,70 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color marrón claro (440 mg, 94%).

MS (ISP) 624,2 [(M-H)⁻].

Ejemplo M248

(5-Etoxi-2-{3-oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (224 mg, 0,70 mmol) y 3-oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K38) (256 mg, 0,70 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (320 mg, 75%).

MS (ISP) 610,1 [(M-H)⁻]; pf 140 °C.

Ejemplo M249

(4-Cloro-2-{3-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (193 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K39) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (340 mg, 87%).

MS (ISP) 520,2 [(M-H)$^-$]; pf 168 °C.

Ejemplo M250

(2-{3-[3-(2-Isopropil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K39) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (230 mg, 55%).

MS (ISP) 554,2 [(M-H)$^-$]; pf 150 °C.

Ejemplo M251

(2-{3-[3-(2-Isopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-

amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K39) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (250 mg, 62%).

MS (ISP) 540,3 [(M-H)$^-$]; pf 127 °C.

Ejemplo M252

(5-Cloro-2-{3-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J19) (233 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K39) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (240 mg, 56%).

MS (ISP) 574,2 [(M-H)$^-$]; pf 144 °C.

Ejemplo M253

[2-{3-[3-(2-Isopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K39) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo

con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (360 mg, 75%).

MS (ISP) 638,2 [(M-H)$^-$]; pf 151 °C.

Ejemplo M254

5-Etoxi-[2-{3-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K39) (255 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (340 mg, 77%).

MS (ISP) 584,3 [(M-H)$^-$]; pf 154 °C.

Ejemplo M255

(5-Cloro-2-{3-[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J19) (218 mg, 0,70 mmol) y 3-[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K37) (247 mg, 0,70 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (320 mg, 77%).

MS (ISP) 588,3 [(M-H)$^-$]; pf 125 °C.

Ejemplo M256

(4-Cloro-2-{3-[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (180 mg, 0,70 mmol) y 3-[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K37) (247 mg, 0,70 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (310 mg, 83%).

MS (ISP) 534,3 [(M-H)$^-$]; pf 143 °C.

Ejemplo M257

5-Etoxi-[2-{3-[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (224 mg, 0,70 mmol) y 3-[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K37) (247 mg, 0,70 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (310 mg, 74%).

MS (ISP) 598,2 [(M-H)$^-$]; pf 151 °C.

Ejemplo M258

(2-{3-[3-(2-Isobutil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionil-amino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

(Ejemplo J3) (193 mg, 0,70 mmol) y 3-[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K37) (247 mg, 0,70 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (260 mg, 67%).
MS (ISP) 554,3 [(M-H)$^-$]; pf 110 °C.

Ejemplo M259

(RS)-[4-Cloro-5-metil-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (257 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K40) (412 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (510 mg, 86%).
MS (ISP) 592,3 [(M-H)$^-$]; pf 64 °C.

Ejemplo M260

(RS)-[5-Metil-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (4,40 g, 15,0 mmol) y (RS)-3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K40) (6,24 g, 15,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en

forma de espuma de color amarillo claro (6,20 g, 65%).
MS (ISP) 626,3 [(M-H)⁻].

Ejemplo M261

(RS)-[5-Cloro-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J19) (311 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K40) (412 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (550 mg, 85%).
MS (ISP) 646,2 [(M-H)⁻]; pf 81 °C.

Ejemplo M262

(RS)-[2-(3-Oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (374 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K40) (412 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (500 mg, 70%).
MS (ISP) 710,2 [(M-H)⁻]; pf 168 °C.

Ejemplo M263

(RS)-[5-Etoxi-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (320 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K40) (412 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (500 mg, 76%).
MS (ISP) 656,3 [(M-H)$^-$]; pf 127 °C.

Ejemplo M264

(2-{3-[3-(6-Ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(6-ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K33) (264 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de una sustancia amorfa de color blanco (297 mg, 72%).
MS (ISN) 552 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M265

(2-{3-[3-(4,6-Dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(4,6-dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K32) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color blanco (320 mg, 81%).

MS (ISN) 526,1 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M266

(2-{3-[3-(2-Ciclopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K60) (253 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de una sustancia amorfa de color blanco (315 mg, 75%).

MS (ISN) 538 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M267

(2-{3-[3-(2-Ciclopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-

butilo (Ejemplo K60) (253 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de una sustancia amorfa de color blanco (328 mg, 79%).

MS (ISN) 552 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M268

(2-{3-[3-(2-Ciclopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K60) (253 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de una sustancia amorfa de color blanco apagado (337 mg, 77%).

MS (ISN) 582 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M269

[2-{3-[3-(2-Ciclopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K60) (253 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de una sustancia amorfa de color blanco apagado (391 mg, 82%).

MS (ISN) 636 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M270

(5-Ciclopropil-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó (2-amino-5-ciclopropil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J39) (289 mg, 0,914 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (284 mg, 0,914 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (368 mg, 73%).

MS (ISN) 552,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M271

(2-{3-[3-(2-Ciclopentil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciclopentil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K61) (274 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (369 mg, 86%).

MS (ISN) 580,4 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M272

(2-{3-[3-(2-Ciclopentil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-

amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (207 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciclopentil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K61) (274 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (320 mg, 75%).

MS (ISN) 566,4 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M273

(2-{3-[3-(2-Ciclopentil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciclopentil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K61) (274 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (366 mg, 80%).

MS (ISN) 610,4 [(M-H)$^-$]; pf 154-156 °C.

Ejemplo M274

[2-{3-[3-(2-Ciclopentil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-ciclopentil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K61) (274 mg, 0,75 mmol) de acuerdo

con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (410 mg, 82%).

MS (ISN) 664,3 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M275

(5-(Isobutil-metil-amino)-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2-amino-5-(isobutil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J40) (361 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de sólido de color rosa (450 mg, 75%).

MS (ISP) 599,4 [(M+H)$^+$]; pf 123 °C.

Ejemplo M276

(5-(Isopropil-metil-amino)-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2-amino-5-(isopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J41) (347 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M as a sólido de color marrón claro (450 mg, 77%).

MS (ISP) 585,4 [(M+H)$^+$]; pf 146 °C.

Ejemplo M277

(4-Cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2-amino-4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-1-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J42) (328 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de sólido de color blanco (410 mg, 73%).

MS (ISP) 563,4 [(M-H)$^-$]; pf 109 °C.

Ejemplo M278

(2-{3-[3-(2-Metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-5-pirrolidine-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J27) (345 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de sólido de color amarillo (350 mg, 60%).

MS (ISP) 581,4 [(M-H)$^-$]; pf 114 °C.

Ejemplo M279

(RS)-[5-(Isobutil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetra-hidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propio-nilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2-amino-5-(isobutil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J40) (4,39 g, 12,1 mmol) y (RS)-3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K40) (5,0 g, 12,1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de espuma de color marrón (5,83 g, 69%). MS (ISP) 699,5 [$(M+H)^+$].

Ejemplo M280

(RS)-[4-Cloro-5-(isopropil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2-amino-4-cloro-5-(isopropil-metil-amino)-1-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J43)(314 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K40) (412 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de una espuma de color marrón pálido (360 mg, 55%).
MS (ISP) 649,5 [$(M-H)^-$].

Ejemplo M281

(RS)-[4-Cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2-amino-4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-1-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J42) (328 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-

fenil}-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K40) (412 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de una espuma de color marrón claro (350 mg, 53%).
MS (ISP) 663,5 [(M-H)⁻].

Ejemplo M282

(RS)-[5-(Metil-propil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2-amino-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J17) (347 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K40) (412 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de espuma de color rojo claro (260 mg, 38%).
MS (ISP) 683,4 [(M-H)⁻].

Ejemplo M283

(RS)-[5-(Isopropil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2-amino-5-(isopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J41) (347 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K40) (412 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de una espuma de color amarillo claro (520 mg, 76%).
MS (ISP) 683,4 [(M-H)⁻].

Ejemplo M284

(RS)-[5-(Dimetil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2-amino-5-(dimetil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (319 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K40) (412 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de espuma de color rojo claro (470 mg, 72%).

MS (ISP) 655,5 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M285

(2-{3-[3-(2-Metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionil-amino}-5-morfolin-4-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-morfolin-4-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J28) (271 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (234 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (355 mg, 79%).

MS (ISN) 597,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M286

(2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionil-amino}-5-morfolin-4-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-morfolin-4-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J28) (271 mg, 0,75 mmol) y and 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (244 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (387 mg, 84%).

MS (ISN) 611,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M287

(5-Etoxi-2-{3-[3-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y and 3-[3-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K62) (286 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco (259 mg, 55%).

MS (ISN) 627,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M288

[2-{3-[3-(2-Morfolin-4-il-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y and 3-[3-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-

propanoato de terc-butilo (Ejemplo K62) (286 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color marrón claro (433 mg, 85%).
MS (ISN) 681,3 [(M-H)⁻].

Ejemplo M289

(5-Metil-2-{3-[3-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K62) (286 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (393 mg, 88%).
MS (ISN) 597,4 [(M-H)⁻].

Ejemplo M290

(2-{3-Oxo-3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (214 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-fenil]-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K63) (275 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color blanco (334 mg, 78%).
MS (ISN) 567 [(M-H)⁻].

Ejemplo M291

(5-Metil-2-{3-oxo-3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-fenil]-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K63) (275 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color blanco (348 mg, 80%).

MS (ISN) 581 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M292

(5-Etoxi-2-{3-oxo-3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-fenil]-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K63) (275 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sustancia amorfa de color amarillo claro (379 mg, 82%).

MS (ISN) 611 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M293

[2-{3-Oxo-3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-fenil]-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K63) (275 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma una sustancia amorfa de color amarillo claro (419 mg, 84%).

MS (ISN) 665 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M294

[2-(3-[2,3']Bipiridinil-4-il-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (214 mg, 0,75 mmol) y 3-[2,3']bipiridinil-4-il-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K57) (224 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (268 mg, 71%).

MS (ISN) 499 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M295

[2-(3-[2,3']Bipiridinil-4-il-3-oxo-propionilamino)-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J8) (240 mg, 0,75 mmol) y 3-[2,3']bipiridinil-4-il-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K57) (224 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el

procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (319 mg, 78%).

MS (ISN) 543 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M296

[2-(3-[2,3']Bipiridinil-4-il-3-oxo-propionilamino)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (281 mg, 0,75 mmol) y 3-[2,3']bipiridinil-4-il-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K57) (224 mg, 0,75 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo (342 mg, 76%).

MS (ISN) 597 [(M-H)$^-$].

Ejemplo M297

(RS)-[4-Cloro-5-metil-2-(3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (257 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K64) (426 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (460 mg, 76%).

MS (ISP) 608,3 [(M+H)$^+$].

Ejemplo M298

(RS)-[5-Metil-2-(3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (290 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K64) (426 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (510 mg, 79%).

MS (ISP) 642,4 [(M+H)$^+$].

Ejemplo M299

(RS)-[5-Cloro-2-(3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-cloro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J19) (311 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K64) (426 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (420 mg, 63%).

MS (ISP) 662,3 [(M+H)$^+$].

Ejemplo M300

(RS)-[2-(3-{3-[2-Metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (374 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K64) (426 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (500 mg, 69%).

MS (ISP) 726,4 [$(M+H)^+$].

Ejemplo M301

(RS)-[5-Etoxi-2-(3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de [2-amino-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J6) (320 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K64) (426 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (550 mg, 82%).

MS (ISP) 672,4 [$(M+H)^+$].

Ejemplo M302

(RS)-[2-(3-{3-[2-Metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (276 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K64) (426 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de espuma de color amarillo claro (470 mg, 75%).
MS (ISP) 628,4 [$(M+H)^+$].

Ejemplo M303

[2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(isobutil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2-amino-5-(isobutil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J40) (361 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (325 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de sólido de color blanco apagado (380 mg, 62%).
MS (ISP) 611,4 [$(M-H)^-$]; pf 175 °C.

Ejemplo M304

(5-Dimetilamino-2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (319 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (325 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M as a sólido de color marrón claro (390 mg, 68%).

MS (ISP) 569,4 [$(M-H)^-$]; pf 145 °C.

Ejemplo M305

[4-Cloro-2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(isobutil-metil-amino)-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-1-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J42) (328 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (325 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M as a sólido de color amarillo claro (440 mg, 76%).

MS (ISP) 579,6 [$(M+H)^+$]; pf 95 °C.

Ejemplo M306

(2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-amino-5-pirrolidine-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J27) (345 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-

butilo (Ejemplo K15) (325 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de sólido de color amarillo (470 mg, 79%).

MS (ISP) 597,4 [(M+H)$^+$]; pf 161 °C.

Ejemplo M307

[2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(isopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2-amino-5-(isopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J41) (347 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (325 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de sólido de color marrón claro (440 mg, 73%).

MS (ISP) 599,4 [(M+H)$^+$]; pf 187 °C.

Ejemplo M308

[2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo

El compuesto del título se obtuvo a partir de [2-amino-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J17) (347 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (325 mg, 1,0 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M en forma de sólido de color marrón claro (420 mg, 70%).

MS (ISP) 599,4 [(M+H)$^+$]; pf 123 °C.

Procedimiento general N:

Preparación de 4-aril-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-onas

Una solución o una suspensión del {2-[3-aril-3-oxo-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (1,0 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) [anisol o 1,3-dimetoxibenceno (5-15 mmol) se pueden añadir si fuera necesario] se trató con TFA (0,5-5,0 mL) a 0 °C y se continuó agitando a 23 °C hasta que la tlc indicó el consumo completo del material de partida.

Procedimiento de trabajo a: El solvente se eliminó al vacío, el residuo se trató con un poco de éter, una vez éste cristalizó. El sólido se agitó con una solución saturada de $NaHCO_3$ o una solución 1M de Na_2CO_3, se filtró, se lavó con H_2O y éter o mezclas de éter/THF/MeOH y se secó para dar el compuesto del título, que si fuera necesario se podría purifcar por cristalización a partir de 1,4-dioxano o por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc o EtOAc/EtOH.

Procedimiento de trabajo b: La mezcla de reacción se diluyó con DCM o EtOAc, se lavó con una solución saturada de $NaHCO_3$ o una solución 1M de Na_2CO_3, salmuera y se secó en $MgSO_4$ o Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó un material, que se podría triturar con éter o mezclas de éter/THF/MeOH para dar el compuesto del título, o que si fuera necesario se podría purificar por cristalización a partir de 1,4-dioxano o por cromatografía en columna con gel de sílice con ciclohexano/EtOAc o EtOAc/EtOH.

Ejemplo 1

7,8-Dicloro-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-diclorofenilenodiamina (172 mg, 0,97 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (289 mg, 0,97 mmol) por reflujo en xileno de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (310 mg).

MS (ISP) 382,2 [$(M+H)^+$], 384 [$(M+2+H)^+$] y 386 [$(M+4+H)^+$]; pf 241 °C.

Ejemplo 2

7,8-Dicloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-diclorofenilenodiamina (177 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) (297 mg, 1,0 mmol) por reflujo en xileno de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón (269 mg).

MS (ISP) 382,2 [$(M+H)^+$], 384 [$(M+2+H)^+$] y 386 [$(M+4+H)^+$]; pf 240 °C.

Ejemplo 3

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-

butilo (Ejemplo M1) (306 mg, 0,56 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (162 mg).

MS (ISP) 425,4 [$(M+H)^+$]; pf 204 °C.

Ejemplo 4

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

Se preparó a partir de {5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M2) (284 mg, 0,52 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (158 mg).

MS (ISP) 425,4 [$(M+H)^+$]; pf 202 °C.

Ejemplo 5

7,8-Dicloro-4-(3-piridin-2-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se obtuvo a partir de 4,5-diclorofenilenodiamina (177 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K3) (297 mg, 1,0 mmol) por reflujo en xileno de acuerdo con el procedimiento general M en forma de sólido de color rosa (260 mg).

MS (ISP) 382,3 [$(M+H)^+$], 384 [$(M+2+H)^+$] y 386 [$(M+4+H)^+$]; pf 239 °C.

Ejemplo 6

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M3) (253 mg, 0,466 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (66 mg).

MS (ISP) 425,5 [$(M+H)^+$]; pf 201 °C.

Ejemplo 7

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-fluoro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M4) (94 mg, 0,21 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (55 mg).

MS (ISP) 332 [$(M+H)^+$]; pf 210 °C.

Ejemplo 8

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-fluoro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M5) (245 mg, 0,75 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (145 mg).

MS (ISP) 332,2 [$(M+H)^+$]; pf 190-192 °C.

Ejemplo 9

4-[3-(6-Metil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M6) (390 mg, 0,75 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (168 mg).

MS (ISP) 396,3 [$(M+H)^+$]; pf 215-218 °C.

Ejemplo 10

7-Dimetilamino-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-dimetilamino-2-{3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M7) (350 mg, 0,63 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (207 mg).

MS (ISP) 439,4 [$(M+H)^+$]; pf 233-237 °C.

Ejemplo 11

8-Fluoro-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-fluoro-2-{3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M8) (320 mg, 0,69 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma

de sólido de color blanco (41 mg).

MS (ISP) 346,3 [(M+H)$^+$]; pf 225-226 °C.

Ejemplo 12

8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2'-fluoro-3-{3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M9) (340 mg, 0,63 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (201 mg).

MS (ISP) 422,3 [(M+H)$^+$]; pf 206-209 °C.

Ejemplo 13

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-dimetilamino-2-{3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M10) (380 mg, 0,683 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (215 mg).

MS (ISP) 439,4 [(M+H)$^+$]; pf 229-230 °C.

Ejemplo 14

4-[3-(6-Metil-piridazin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se obtuvo a partir de (2-{3-[3-(6-metil-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-

trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M11) (286 mg, 0,56 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N en forma de un sólido de color amarillo claro (176 mg).

MS (ISP) 397 [(M+H)$^+$]; pf 233 °C.

Ejemplo 15

7-Dimetilamino-4-[3-(6-metil-piridazin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-dimetilamino-2-{3-[3-(6-metil-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M12) (301 mg, 0,54 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (189 mg).

MS (ISP) 440 [(M+H)$^+$]; pf 174 °C.

Ejemplo 16

8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(6-metil-piridazin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2'-fluoro-3-{3-[3-(6-metil-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M13) (292 mg, 0,541 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (181 mg).

MS (ISP) 423 [(M+H)$^+$]; pf 225 °C.

Ejemplo 17

4-[3-(2-Metil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M14) (280 mg, 0,545 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de un sólido de color rosa (163 mg).

MS (ISP) 396,3 [$(M+H)^+$]; pf 219-220 °C.

Ejemplo 18

8-Fluoro-4-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-fluoro-2-{3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M15) (250 mg, 0,539 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (143 mg).

MS (ISP) 346,4 [$(M+H)^+$]; pf 219-220 °C.

Ejemplo 19

8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2'-fluoro-3-{3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M16) (330 mg, 0,611 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N.

Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (211 mg).

MS (ISP) 422,4 [(M+H)$^+$]; pf 192-194 °C .

Ejemplo 20

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M17) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (176 mg).

MS (ISP) 382 [(M+H)$^+$].

Ejemplo 21

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2'-fluoro-3-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M18) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (237 mg).

MS (ISP) 408 [(M+H)$^+$].

Ejemplo 22

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

El compuesto del título se obtuvo a partir de {4-cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-

fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M19) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N en forma de un sólido de color marrón claro (61 mg).

MS (ISP) 348 [$(M+H)^+$] y 350 [$(M+2+H)^+$]; pf 225-226 °C.

Ejemplo 23

8-Cloro-7-fluoro-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-5-fluoro-2-{3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M20) (241 mg, 0,48 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (124 mg).

MS (ISP) 380,3 [$(M+H)^+$] y 382 [$(M+2+H)^+$]; pf 215-220 °C.

Ejemplo 24

8-Cloro-7-fluoro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de {4-cloro-5-fluoro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M21) (239 mg, 0,49 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (149 mg).

MS (ISP) 366,2 [$(M+H)^+$] y 368 [$(M+2+H)^+$]; pf 235-240 °C.

Ejemplo 25

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M22) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (162 mg).

MS (ISP) 396 [$(M+H)^+$]; pf 221 °C.

Ejemplo 26

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

El compuesto del título se obtuvo a partir de {4-cloro-5-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M23) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N en forma de sólido de color amarillo claro (155 mg).

MS (ISP) 362 [$(M+H)^+$] y 364 [$(M+2+H)^+$]; pf 229 °C.

Ejemplo 27

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M24) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (151 mg).

MS (ISP) 382 [$(M+H)^+$]; pf 216 °C.

Ejemplo 28

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M25) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (84 mg).

MS (ISP) 348 [(M+H)$^+$] y 350 [(M+2+H)$^+$]; pf 232 °C.

Ejemplo 29

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2'-fluoro-3-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M26) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (127 mg).

MS (ISP) 408 [(M+H)$^+$]; pf 208-209 °C.

Ejemplo 30

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M27) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma

de sólido de color blanco (173 mg).

MS (ISP) 480 [$(M+H)^+$]; pf 217 °C.

Ejemplo 31

8-Cloro-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M28) (282 mg, 0,59 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (163 mg).

MS (ISP) 362 [$(M+H)^+$] y 364 [$(M+2+H)^+$]; pf 230 °C.

Ejemplo 32

8-Cloro-4-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M29) (216 mg, 0,45 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (121 mg).

MS (ISP) 362 [$(M+H)^+$] y 364 [$(M+2+H)^+$]; pf 198 °C.

Ejemplo 33

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo

M30) (275 mg, 0,551 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (141 mg).

MS (ISP) 382,3 [$(M+H)^+$]; pf 226-227 °C.

Ejemplo 34

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

El compuesto del título se preparó a partir de 1,2-fenilenodiamina (81 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (223 mg, 0,75 mmol) por reflujo en xileno de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco (204 mg).

MS (ISP) 314 [$(M+H)^+$]; pf 210-211 °C.

Ejemplo 35

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-metoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M31) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (183 mg).

MS (ISP) 412,3 [$(M+H)^+$]; pf 225 °C (dec.).

Ejemplo 36

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-

etoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M32) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (184 mg).

MS (ISP) 426,4 [(M+H)$^+$]; pf 206-207 °C (dec.).

Ejemplo 37

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M33) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (175 mg).

MS (ISP) 480,3 [(M+H)$^+$]; pf 221-222 °C (dec.).

Ejemplo 38

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-metoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M34) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (160 mg).

MS (ISP) 344,4 [(M+H)$^+$]; pf 193-196 °C.

Ejemplo 39

7-Dimetilamino-8-(2-fluoro-fenil)-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de {2-dimetilamino-2'-fluoro-5-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M35) (302 mg, 0,531 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (208 mg).
MS (ISP) 451,4 [$(M+H)^+$]; pf 236-237 °C.

Ejemplo 40

7-Dimetilamino-4-[3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-dimetilamino-2-{3-[3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M36) (282 mg, 0,49 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (214 mg).
MS (ISP) 456 [$(M+H)^+$]; pf 224 °C.

Ejemplo 41

8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2'-fluoro-3-{3-[3-(6-metoxi-piridazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M37) (308 mg, 0,55 mmol) por tratamiento con TFA

en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (178 mg).

MS (ISP) 439 [$(M+H)^+$]; pf 220 °C.

Ejemplo 42

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-metoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M38) (208 mg, 0,39 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (140 mg).

MS (ISN) 410 [$(M-H)^-$]; pf 240 °C.

Ejemplo 43

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-etoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M39) (198 mg, 0,36 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (138 mg).

MS (ISN) 424 [$(M-H)^-$]; pf 229 °C.

Ejemplo 44

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-[3-

oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M40) (165 mg, 0,36 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (81 mg).

MS (ISN) 478 [(M-H)$^-$]; pf 214 °C.

Ejemplo 45

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-cloro-5-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M41) (269 mg, 0,561 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (161 mg).

MS (ISN) 360,1 [(M-H)$^-$] y 362 [(M+2-H)$^-$]; pf 222 °C (dec.).

Ejemplo 46

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M42) (245 mg, 0,476 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (162 mg).

MS (ISN) 394,2 [(M-H)$^-$]; pf 251-253 °C.

Ejemplo 47

7-Dimetilamino-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-dimetilamino-2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M43) (190 mg, 0,333 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón (97 mg).

MS (ISP) 453,5 [$(M+H)^+$]; pf 187-189 °C.

Ejemplo 48

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-cloro-5-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridazin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M44) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (59 mg).

MS (ISP) 363 [$(M+H)^+$] y 365 [$(M+2+H)^+$]; pf 240 °C (dec.).

Ejemplo 49

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridazin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M45) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el

procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (110 mg).

MS (ISP) 397 [(M+H)$^+$]; pf 223 °C.

Ejemplo 50

4-[3-(6-Metoxi-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M46) (270 mg, 0,54 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (79 mg).

MS (ISP) 412 [(M+H)$^+$]; pf 210-215 °C.

Ejemplo 51

8-Cloro-4-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M47) (270 mg, 0,54 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (129 mg).

MS (ISP) 378 [(M+H)$^+$] y 380 [(M+2+H)$^+$]; pf 200-205 °C.

Ejemplo 52

8-Cloro-7-fluoro-4-(3-piridin-2-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de {4-cloro-5-fluoro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-

propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M48) (270 mg, 0,54 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (174 mg).

MS (ISP) 366 [$(M+H)^+$] y 368 [$(M+2+H)^+$]; pf 197-198 °C.

Ejemplo 53

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2'-fluoro-3-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M49) (350 mg, 0,66 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (153 mg).

MS (ISP) 408 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 54

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-pirrol-1-il-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M50) (290 mg, 0,58 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (73 mg).

MS (ISP) 379 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 55

7-Metoxi-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de {5-metoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M51) (229 mg, 0,50 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (159 mg).

MS (ISP) 344,4 [$(M+H)^+$]; pf 219 °C (dec.).

Ejemplo 56

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M52) (380 mg, 0,72 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (201 mg).

MS (ISP) 412 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 57

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M53) (356 mg, 0,67 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (190 mg).

MS (ISP) 412 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 58

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M54) (250 mg, 0,47 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (80 mg).

MS (ISP) 412 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 59

7-Etoxi-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-etoxi-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M55) (213 mg, 0,44 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (120 mg).

MS (ISP) 372 [$(M+H)^+$]; pf 163 °C.

Ejemplo 60

7-Etoxi-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Prepared a partir de (5-etoxi-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M56) (180 mg, 0,37 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de

color amarillo (85 mg).

MS (ISP) 372 [(M+H)$^+$]; pf 173 °C.

Ejemplo 61

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-etoxi-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M57) (318 mg, 0,57 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (216 mg).

MS (ISP) 440 [(M+H)$^+$]; pf 236 °C.

Ejemplo 62

7-(Ciclopropil-metil-amino)-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de {5-(ciclopropil-metil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M58) (383 mg, 0,674 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (178 mg).

MS (ISP) 451,4 [(M+H)$^+$]; pf 196-198°°C.

Ejemplo 63

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-

isobutilamino-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M59) (0,56 g, 0,98 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (299 mg, 67%).

MS (ISP) 453,5 [$(M+H)^+$]; pf 198°C.

Ejemplo 64

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M61) (0,27 g, 0,53 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (133 mg, 64%).

MS (ISP) 396,3 [$(M+H)^+$]; pf 217°C.

Ejemplo 65

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M60) (0,33 g, 0,64 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (206 mg, 81%).

MS (ISP) 396,3 [$(M+H)^+$]; pf 229°C.

Ejemplo 66

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-cloro-4-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M63) (0,36 g, 0,75 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco claro apagado (269 mg, 99%).

MS (ISP) 362,2 [$(M+H)^+$]; pf 236°C.

Ejemplo 67

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-cloro-5-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M62) (0,36 g, 0,75 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (234 mg, 86%).

MS (ISP) 362,2 [$(M+H)^+$]; pf 242°C.

Ejemplo 68

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

El compuesto del título se obtuvo a partir de {5-cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M64) (0,39 g, 0,73 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2

de acuerdo con el procedimiento general N en forma de sólido de color marrón claro (122 mg, 40%).

MS (ISP) 414,1 [$(M-H)^-$]; pf 216 °C.

Ejemplo 69

7,8-Dimetil-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (136 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K2) (297 mg, 1,0 mmol) en xileno (20 ml) bajo condiciones de reflujo durante 2 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (294 mg, 86%).

MS (ISP) 342,3 [$(M+H)^+$]; pf 231 °C.

Ejemplo 70

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

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (177 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) en xileno (20 ml) bajo condiciones de reflujo durante 2 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color rojo claro (274 mg, 69%).

MS (ISP) 394,1 [$(M-H)^-$]; pf 221 °C.

Ejemplo 71

4-[3-(2-Metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (108 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) en xileno (20 ml) bajo condiciones de reflujo durante 2 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (230 mg, 70%).

MS (ISP) 326,3 $[(M-H)^-]$; pf 192 °C.

Ejemplo 72

8-(2-Fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2'-fluoro-3-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-bifenil-4-il)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M65) (0,47 g, 0,87 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (305 mg, 83%).

MS (ISP) 420,2 $[(M-H)^-]$; pf 205 °C.

Ejemplo 73

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

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-5-metil-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M66) (0,46 g, 0,93 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (270 mg, 77%).

MS (ISP) 376,4 [(M+H)$^+$]; pf 215 °C.

Ejemplo 74

8-Cloro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M67) (0,40 g, 0,83 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (239 mg, 79%).

MS (ISP) 362,2 [(M+H)$^+$]; pf 215 °C.

Ejemplo 75

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-metil-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M68) (0,42 g, 0,80 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (242 mg, 74%).

MS (ISP) 410,4 [(M+H)$^+$]; pf 229 °C.

Ejemplo 76

4-[3-(2-Metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo

M69) (0,41 g, 0,80 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (172 mg, 54%).

MS (ISP) 396,3 [$(M+H)^+$]; pf 208 °C.

Ejemplo 77

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

El compuesto del título se preparó a partir de (4-metil-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M70) (0,32 g, 0,61 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (120 mg, 48%).

MS (ISP) 410,4 [$(M+H)^+$]; pf 215 °C.

Ejemplo 78

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-dimetilamino-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M71) (0,45 g, 0,81 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido amarillo claro (205 mg, 58%).

MS (ISP) 439,4 [$(M+H)^+$]; pf 225 °C.

Ejemplo 79

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

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-5-isobutilamino-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M72) (0,47 g, 0,85 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (313 mg, 85%).

MS (ISP) 433,5 [$(M+H)^+$]; pf 220 °C.

Ejemplo 80

7-(Metil-propil-amino)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-(metil-propil-amino)-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M73) (0,46 g, 0,79 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (223 mg, 61%).

MS (ISP) 467,3 [$(M+H)^+$]; pf 192 °C.

Ejemplo 81

7-(Metil-propil-amino)-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de {5-(metil-propil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M74) (0,54 g, 0,95 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (230

mg, 54%).

MS (ISP) 453,5 [(M+H)$^+$]; pf 192 °C.

Ejemplo 82

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M75) (0,34 g, 0,62 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (222 mg, 83%).

MS (ISP) 430,4 [(M+H)$^+$]; pf 221 °C.

Ejemplo 83

8-Fluoro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-fluoro-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M76) (0,38 g, 0,82 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (230 mg, 81%).

MS (ISP) 346,3 [(M+H)$^+$]; pf 200 °C.

Ejemplo 84

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-4-metil-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-

propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M77) (0,36 g, 0,72 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (220 mg, 81%).

MS (ISP) 376,4 [$(M+H)^+$]; pf 212 °C.

Ejemplo 85

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M78) (0,35 g, 0,64 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido amarillo claro (170 mg, 62%).

MS (ISP) 426,4 [$(M+H)^+$]; pf 200 °C.

Ejemplo 86

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-cloro-5-metil-2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M79) (0,31 g, 0,64 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (208 mg, 89%).

MS (ISP) 361,0 [$(M-H)^-$]; pf 232 °C

Ejemplo 87

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-metil-2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M80) (0,34 g, 0,66 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (211 mg, 81%).

MS (ISP) 397,3 [$(M+H)^+$]; pf 237 °C.

Ejemplo 88

7,8-Dicloro-4-(3-pirazin-2-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de commercialli available 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina (177 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K13) (298 mg, 1,0 mmol) en xileno (20 ml) bajo condiciones de reflujo durante 2 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color rojo claro (258 mg, 67%).

MS (ISP) 381,1 [$(M-H)^-$]; pf 268 °C.

Ejemplo 89

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M81) (0,33 g, 0,66 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (197 mg, 78%).

MS (ISP) 383,3 [$(M+H)^+$]; pf 223 °C.

Ejemplo 90

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-dimetilamino-2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M82) (0,36 g, 0,66 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido amarillo claro (163 mg, 58%). MS (ISP) 426,4 [$(M+H)^+$]; pf 204 °C.

Ejemplo 91

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-cloro-2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M83) (0,17 g, 0,32 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (98 mg, 74%). MS (ISP) 415,1 [$(M-H)^-$]; pf 235 °C.

Ejemplo 92

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2'-fluoro-3-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M84) (0,34 g, 0,65 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido

de color amarillo claro (250 mg, 95%).

MS (ISP) 409,4 [(M+H)$^+$]; pf 241 °C.

Ejemplo 93

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-metil-2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M85) (0,28 g, 0,54 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (146 mg, 68%).

MS (ISP) 397,2 [(M+H)$^+$]; pf 216 °C.

Ejemplo 94

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-cloro-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M86) (0,35 g, 0,75 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (230 mg, 88%).

MS (ISP) 349,3 [(M+H)$^+$]; pf 234 °C.

Ejemplo 95

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-cloro-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo

M87) (0,42 g, 0,90 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color rojo claro (230 mg, 61%).

MS (ISP) 415,1 [$(M-H)^-$]; pf 222 °C.

Ejemplo 96

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-cloro-5-isobutilamino-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M88) (0,28 g, 0,52 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (200 mg, 92%).

MS (ISP) 420,4 [$(M+H)^+$]; pf 241 °C.

Ejemplo 97

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

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (133 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K14) (223 mg, 0,75 mmol) en xileno (15 ml) bajo condiciones de reflujo durante 2 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color rojo claro (250 mg, 87%).

MS (ISP) 381,3 [$(M-H)^-$]; pf 272 °C.

Ejemplo 98

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-metil-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M89) (0,29 g, 0,56 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (170 mg, 76%).
MS (ISP) 495,4 [$(M-H)^-$]; pf 233 °C.

Ejemplo 99

7-(Metil-propil-amino)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de {5-(metil-propil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M90) (0,40 g, 0,70 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color naranja claro (210 mg, 66%).
MS (ISP) 454,5 [$(M+H)^+$]; pf 197 °C.

Ejemplo 100

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M92) (0,44 g, 0,82 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color naranja claro (120 mg, 35%).
MS (ISP) 416,3 [$(M+H)^+$]; pf 200 °C.

Ejemplo 101

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

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M91) (0,36 g, 0,66 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (250 mg, 88%).

MS (ISP) 430,4 [$(M+H)^+$]; pf 201 °C.

Ejemplo 102

7-(Metil-propil-amino)-4-(3-pirazin-2-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de {5-(metil-propil-amino)-2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M93) (0,34 g, 0,59 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido marrón claro (176 mg, 65%).

MS (ISP) 454,5 [$(M+H)^+$]; pf 201 °C.

Ejemplo 103

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-cloro-4-metil-2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M94) (0,38 g, 0,79 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2

de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (240 mg, 84%).
MS (ISP) 363,1 [$(M+H)^+$]; pf 218 °C.

Ejemplo 104

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-cloro-5-metil-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M95) (0,44 g, 0,92 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (180 mg, 89%).
MS (ISP) 363,1 [$(M+H)^+$]; pf 248 °C.

Ejemplo 105

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2'-fluoro-3-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-bifenil-4-il}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M96) (0,42 g, 0,80 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (230 mg, 71%).
MS (ISP) 407,3 [$(M-H)^-$]; pf 223 °C.

Ejemplo 106

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-metil-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-

5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M97) (0,43 g, 0,84 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color rojo claro (230 mg, 69%).

MS (ISP) 395,2 [$(M-H)^-$]; pf 238 °C.

Ejemplo 107

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M98) (0,27 g, 0,51 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (120 mg, 57%).

MS (ISP) 416,2 [$(M+H)^+$]; pf 208 °C.

Ejemplo 108

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

Preparado a partir de (2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-pirrol-1-il-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M99) (0,46 g, 0,90 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color naranja claro (220 mg, 62%).

MS (ISP) 393,3 [$(M+H)^+$]; pf 206 °C.

Ejemplo 109

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-pirrol-1-il-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M100) (0,37 g, 0,74 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (170 mg, 60%).

MS (ISP) 380,4 [$(M+H)^+$]; pf 214 °C.

Ejemplo 110

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-cloro-2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M101) (0,28 g, 0,52 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (50 mg, 23%).

MS (ISP) 415,1 [$(M-H)^-$]; pf 214 °C.

Ejemplo 111

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-cloro-2-[3-oxo-3-(3-pirimidin-5-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M102) (0,31 g, 0,58 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (110 mg, 46%).

MS (ISP) 415,1 [$(M-H)^-$]; pf 217 °C.

Ejemplo 112

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-[3-oxo-3-(3-pirazin-2-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M103) (0,37 g, 0,62 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (220 mg, 74%).

MS (ISP) 481,2 [$(M+H)^+$]; pf 242 °C.

Ejemplo 113

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M104) (0,23 g, 0,43 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color naranja claro (150 mg, 84%).

MS (ISP) 416,3 [$(M+H)^+$]; pf 208 °C.

Ejemplo 114

4-[3-(2-Metil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato

de terc-butilo (Ejemplo M105) (0,41 g, 0,67 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (260 mg, 79%).

MS (ISP) 494,3 [$(M+H)^+$]; pf 223 °C.

Ejemplo 115

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

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-difluoro-1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (400 mg, 2,78 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (864 mg, 2,78 mmol) en xileno (15 ml) bajo condiciones de reflujo durante 1,5 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (780 mg, 77%).

MS (ISP) 364,2 [$(M+H)^+$]; pf 217 °C.

Ejemplo 116

7,8-Difluoro-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-difluoro-1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (144 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (297 mg, 1,0 mmol) en xileno (6 ml) bajo condiciones de reflujo durante 1,5 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (224 mg, 64%).

MS (ISP) 350,2 [$(M+H)^+$]; pf 246 °C.

Ejemplo 117

8-Cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M106) (0,28 g, 0,55 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (174 mg, 81%).

MS (ISP) 390,3 [$(M+H)^+$]; pf 226 °C.

Ejemplo 118

8-Cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M107) (0,23 g, 0,47 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (133 mg, 76%).

MS (ISP) 376,4 [$(M+H)^+$]; pf 236 °C.

Ejemplo 119

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M108) (0,29 g, 0,54 mmol) por tratamiento

con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (138 mg, 61%).

MS (ISP) 424,4 [$(M+H)^+$]; pf 229 °C.

Ejemplo 120

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M109) (0,26 g, 0,49 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (110 mg, 55%).

MS (ISP) 410,4 [$(M+H)^+$]; pf 221 °C.

Ejemplo 121

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-metil-7-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-4-metil-3-oxo-propionilamino}-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M110) (0,29 g, 0,54 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (176 mg, 78%).

MS (ISP) 424,5 [$(M+H)^+$]; pf 223 °C.

Ejemplo 122

7-Cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M111) (0,25 g, 0,44 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (167 mg, 85%).

MS (ISP) 444,3 [$(M+H)^+$]; pf 229 °C.

Ejemplo 123

8-Cloro-7-metil-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-4-metil-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M112) (0,28 g, 0,55 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (204 mg, 95%).

MS (ISP) 390,3 [$(M+H)^+$]; pf 188 °C.

Ejemplo 124

7,8-Dicloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (109 mg, 0,61 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (200 mg, 0,61 mmol) en xileno (10 ml) bajo condiciones de reflujo durante 2 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en

forma de sólido de color marrón claro (173 mg, 69%).

MS (ISP) 410,3 [(M+H)$^+$]; pf 226 °C.

Ejemplo 125

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M114) (0,50 g, 0,80 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (274 mg, 68%).

MS (ISP) 508,3 [(M+H)$^+$]; pf 232 °C.

Ejemplo 126

7,8-Difluoro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-difluoro-1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (400 mg, 2,78 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (903 mg, 2,78 mmol) en xileno (15 ml) bajo condiciones de reflujo durante 1,5 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (860 mg, 82%).

MS (ISP) 378,2 [(M+H)$^+$]; pf 252 °C.

Ejemplo 127

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M115) (0,52 g, 0,91 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (337 mg, 82%).

MS (ISP) 454,5 [$(M+H)^+$]; pf 239 °C.

Ejemplo 128

8-Cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M113) (0,32 g, 0,57 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (170 mg, 67%).

MS (ISP) 444,3 [$(M+H)^+$]; pf 207 °C.

Ejemplo 129

7-Metil-4-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-metil-2-{3-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M117) (0,46 g, 0,85 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (280

mg, 80%).

MS (ISP) 411,3 [(M+H)$^+$]; pf 233 °C.

Ejemplo 130

8-Metil-4-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-7-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-metil-2-{3-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M118) (0,39 g, 0,74 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (237 mg, 78%).

MS (ISP) 411,4 [(M+H)$^+$]; pf 211 °C.

Ejemplo 131

8-Cloro-7-metil-4-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-5-metil-2-{3-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M116) (0,46 g, 0,93 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (270 mg, 77%).

MS (ISP) 377,3 [(M+H)$^+$]; pf 235 °C.

Ejemplo 132

7-Cloro-8-metil-4-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-4-metil-2-{3-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-3-oxo-

propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M119) (0,39 g, 0,79 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (260 mg, 88%).

MS (ISP) 377,4 [$(M+H)^+$]; pf 254 °C.

Ejemplo 133

7,8-Dicloro-4-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (177 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(6-metil-pirazin-2-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K16) (312 mg, 1,0 mmol) en xileno (10 ml) bajo condiciones de reflujo durante 1,5 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color rojo claro (329 mg, 83%).

MS (ISP) 395,1 [$(M+H)^+$]; pf 265 °C.

Ejemplo 134

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

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M120) (0,23 g, 0,45 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (150 mg, 85%).

MS (ISP) 390,3 [$(M+H)^+$]; pf 208 °C.

Ejemplo 135

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M121) (0,36 g, 0,67 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (210 mg, 75%).

MS (ISP) 424,5 [$(M+H)^+$]; pf 211 °C.

Ejemplo 136

7-Cloro-4-[3-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-2-{3-[3-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M122) (0,24 g, 0,43 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (110 mg, 58%).

MS (ISP) 444,3 [$(M+H)^+$]; pf 214 °C.

Ejemplo 137

7,8-Dicloro-4-[3-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (133 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-

oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K17) (244 mg, 0,75 mmol) en xileno (15 ml) bajo condiciones de reflujo durante 2 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color rojo claro (210 mg, 68%).

MS (ISP) 410,4 [$(M+H)^+$]; pf 208 °C.

Ejemplo 138

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M123) (0,29 g, 0,46 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (220 mg, 94%).

MS (ISP) 508,4 [$(M+H)^+$]; pf 202 °C.

Ejemplo 139

4-[3-(2,5-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2,5-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M124) (0,25 g, 0,44 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (170 mg, 86%).

MS (ISP) 454,5 [$(M+H)^+$]; pf 189 °C.

Ejemplo 140

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

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M125) (0,27 g, 0,53 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (140 mg, 68%).

MS (ISP) 390,1 [$(M+H)^+$]; pf 224 °C.

Ejemplo 141

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M126) (0,24 g, 0,44 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (130 mg, 69%).

MS (ISP) 424,3 [$(M+H)^+$]; pf 222 °C.

Ejemplo 142

4-[3-(2,3-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo

M127) (0,27 g, 0,51 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (100 mg, 48%).

MS (ISP) 410,3 [$(M+H)^+$]; pf 200 °C.

Ejemplo 143

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-2-{3-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M128) (0,31 g, 0,55 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (130 mg, 53%).

MS (ISP) 444,3 [$(M+H)^+$]; pf 212 °C.

Ejemplo 144

7,8-Dicloro-4-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (133 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K18) (244 mg, 0,75 mmol) en xileno (15 ml) bajo condiciones de reflujo durante 2 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (140 mg, 45%).

MS (ISP) 410,3 [$(M+H)^+$]; pf 219 °C.

Ejemplo 145

4-[3-(2,3-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M129) (0,32 g, 0,51 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (180 mg, 69%).

MS (ISP) 508,3 [$(M+H)^+$]; pf 222 °C.

Ejemplo 146

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2,3-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M130) (0,33 g, 0,58 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (160 mg, 61%).

MS (ISP) 454,4 [$(M+H)^+$]; pf 217 °C.

Ejemplo 147

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

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(5-etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-

3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M131) (0,32 g, 0,61 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (170 mg, 69%).

MS (ISP) 404,4 [$(M+H)^+$]; pf 195 °C.

Ejemplo 148

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(5-etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M132) (0,29 g, 0,52 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (160 mg, 70%).

MS (ISP) 438,4 [$(M+H)^+$]; pf 182 °C.

Ejemplo 149

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(5-etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M133) (0,26 g, 0,49 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (170 mg, 87%).

MS (ISP) 424,4 [$(M+H)^+$]; pf 183 °C.

Ejemplo 150

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

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (133 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(5-etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K19) (255 mg, 0,75 mmol) en xileno (15 ml) bajo condiciones de reflujo durante 2 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (230 mg, 72%).

MS (ISP) 424,3 $[(M+H)^+]$; pf 191 °C.

Ejemplo 151

4-[3-(5-etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(5-etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M134) (0,29 g, 0,45 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (220 mg, 93%).

MS (ISP) 522,3 $[(M+H)^+]$; pf 169 °C.

Ejemplo 152

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(5-etil-2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionil-

amino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M135) (0,30 g, 0,51 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (220 mg, 92%).

MS (ISP) 468,5 [$(M+H)^+$]; pf 191 °C.

Ejemplo 153

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

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M136) (0,26 g, 0,51 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (147 mg, 74%).

MS (ISP) 390,2 [$(M+H)^+$]; pf 195 °C.

Ejemplo 154

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M137) (0,28 g, 0,52 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (192 mg, 88%).

MS (ISP) 424,4 [$(M+H)^+$]; pf 228 °C.

Ejemplo 155

4-[3-(2-Etil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejempl M138) (0,27 g, 0,51 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (158 mg, 78%).

MS (ISP) 410,3 [$(M+H)^+$]; pf 208 °C.

Ejemplo 156

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-2-{3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M139) (0,27 g, 0,48 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (165 mg, 77%).

MS (ISP) 444,3 [$(M+H)^+$]; pf 217 °C.

Ejemplo 157

7,8-Dicloro-4-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de commercialli available 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina (133 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K20) (244 mg, 0,75 mmol)

en xileno (7,5 ml) bajo condiciones de reflujo durante 1,5 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color rojo claro (236 mg, 77%).

MS (ISP) 410,3 [$(M+H)^+$]; pf 216 °C.

Ejemplo 158

4-[3-(2-Etil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M140) (0,34 g, 0,54 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (239 mg, 87%).

MS (ISP) 508,4 [$(M+H)^+$]; pf 232 °C.

Ejemplo 159

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M141) (0,33 g, 0,58 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (230 mg, 88%).

MS (ISP) 454,5 [$(M+H)^+$]; pf 244 °C.

Ejemplo 160

7-Dimetilamino-4-[3-(6-metil-piridin-2-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-dimetilamino-2-{3-[3-(6-metil-piridin-2-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M142) (244 mg, 0,44 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (168 mg, 87%).

MS (ISP) 439 [$(M+H)^+$]; pf 195 °C.

Ejemplo 161

8-Cloro-4-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M143) (332 mg, 0,638 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (163 mg, 64%).

MS (ISP) 402,4 [$(M+H)^+$] y 404 [$(M+2+H)^+$]; pf 198-199 °C.

Ejemplo 162

7-Etoxi-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de {5-etoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M144) (170 mg, 0,36 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con

el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón (84 mg, 65%).

MS (ISP) 358,3 [(M+H)$^+$]; pf 166-169 °C.

Ejemplo 163

7-Etoxi-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de {5-etoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-4-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M145) (193 mg, 0,41 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón (105 mg, 72%).

MS (ISP) 358,3 [(M+H)$^+$]; pf 180-185 °C.

Ejemplo 164

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-feniletinil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M146) (276 mg, 0,52 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (200 mg, 93%).

MS (ISP) 414 [(M+H)$^+$]; pf 242 °C.

Ejemplo 165

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-(4-fluoro-feniletinil)-2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-

propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M147) (287 mg, 0,52 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (197 mg, 88%).

MS (ISP) 432 [$(M+H)^+$]; pf 249 °C.

Ejemplo 166

4-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M148) (334 mg, 0,524 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo c n el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (201 mg, 74%).

MS (ISP) 520,2 [$(M+H)^+$]; pf 213-214 °C.

Ejemplo 167

4-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M149) (310 mg, 0,56 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (192 mg, 79%).

MS (ISP) 436,4 [$(M+H)^+$]; pf 220-221 °C.

Ejemplo 168

4-[3-(6-Metoxi-piridin-3-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M150) (232 mg, 0,43 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (113 mg, 62%).

MS (ISP) 426,4 [$(M+H)^+$]; pf 219-224 °C.

Ejemplo 169

4-[3-(6-Metoxi-piridin-3-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M151) (245 mg, 0,44 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (101 mg, 52%).

MS (ISP) 442,3 [$(M+H)^+$]; pf 186 °C.

Ejemplo 170

4-[3-(6-Metoxi-piridin-3-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato

de terc-butilo (Ejemplo M152) (377 mg, 0,60 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (118 mg, 39%).

MS (ISP) 510,3 [$(M+H)^+$]; pf 220-225 °C.

Ejemplo 171

4-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M153) (300 mg, 0,556 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (125 mg, 53%).

MS (ISP) 422,3 [$(M+H)^+$]; pf 179-181 °C.

Ejemplo 172

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-metil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M154) (260 mg, 0,506 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (166 mg, 83%).

MS (ISP) 396,3 [$(M+H)^+$]; pf 206-207 °C.

Ejemplo 173

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-metoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M155) (320 mg, 0,604 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (164 mg, 66%).
MS (ISP) 412,3 [$(M+H)^+$]; pf 209-211 °C.

Ejemplo 174

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-(4-fluoro-feniletinil)-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M156) (304 mg, 0,553 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (207 mg, 87%).
MS (ISP) 432,4 [$(M+H)^+$]; pf 228-230 °C.

Ejemplo 175

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-feniletinil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M157) (310 mg, 0,583 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (180 mg, 75%).
MS (ISP) 414,3 [$(M+H)^+$]; pf 241 °C.

Ejemplo 176

4-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(5-ciclopropil-piridin-2-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M158) (310 mg, 0,583 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (177 mg, 52%).

MS (ISP) 452,4 [$(M+H)^+$]; pf 178-180 °C.

Ejemplo 177

4-[3-(6-Isopropil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-isopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M159) (260 mg, 0,506 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (94 mg, 53%).

MS (ISP) 424[$(M+H)^+$]; pf 194 °C.

Ejemplo 178

4-[3-(6-Isopropil-piridin-3-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(6-isopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato

de terc-butilo (Ejemplo M160) (339 mg, 0,53 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanço apagado (203 mg, 73%).

MS (ISP) 522 [$(M+H)^+$]; pf 197 °C.

Ejemplo 179

8-Cloro-4-[3-(6-isopropil-piridin-3-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(6-isopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M161) (133 mg, 0,26 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (61 mg, 58%).

MS (ISP) 404 [$(M+H)^+$] y 406 [$(M+2+H)^+$]; pf 190 °C.

Ejemplo 180

4-[3-(6-Isopropil-piridin-3-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-isopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M162) (167 mg, 0,30 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (91 mg, 69%).

MS (ISP) 438 [$(M+H)^+$]; pf 199 °C.

Ejemplo 181

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

El compuesto del título se preparó a partir de {4-cloro-5-etoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M163) (111 mg, 0,22 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (62 mg, 72%).

MS (ISP) 392 [$(M+H)^+$] y 394 [$(M+2+H)^+$]; pf 210 °C.

Ejemplo 182

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

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-5-etoxi-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M164) (244 mg, 0,47 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (157 mg, 82%).

MS (ISP) 406 [$(M+H)^+$] y 408 [$(M+2+H)^+$]; pf 185 °C.

Ejemplo 183

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejempl M165) (250 mg, 0,468 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en

forma de sólido de color blanco (154 mg,. 79%).

MS (ISP) 416,3 [(M+H)$^+$] y 418 [(M+2+H)$^+$]; pf 226-227 °C.

Ejemplo 184

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-etoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M166) (265 mg, 0,488 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (154 mg, 74%).

MS (ISP) 426,4 [(M+H)$^+$]; pf 219-224 °C.

Ejemplo 185

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometoxi-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M167) (238 mg, 0,46 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (137 mg, 75%).

MS (ISP) 398 [(M+H)$^+$]; pf 207 °C.

Ejemplo 186

4-[3-(2-Metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometoxi-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo

M168) (236 mg, 0,45 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (72 mg, 39%).

MS (ISP) 412 [$(M+H)^+$]; pf 200 °C.

Ejemplo 187

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M169) (249 mg, 0,438 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (129 mg, 65%).

MS (ISP) 451,4 [$(M+H)^+$]; pf 219-221 °C.

Ejemplo 188

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-morfolin-4-il-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M170) (336 mg, 0,575 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólid de color amarillo (155 mg, 58%).

MS (ISP) 467,3 [$(M+H)^+$]; pf 198-201 °C.

Ejemplo 189

8-Cloro-4-[3-(6-etil-piridin-3-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(6-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M171) (290 mg, 0,57 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (145 mg, 65%).

MS (ISP) 390,3 [$(M+H)^+$] y 392 [$(M+2+H)^+$]; pf 182-185 °C.

Ejemplo 190

7-Etoxi-4-[3-(6-etil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-etoxi-2-{3-[3-(6-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M172) (214 mg, 0,374 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (167 mg, 98%).

MS (ISP) 454,5 [$(M+H)^+$]; pf 218-219 °C.

Ejemplo 191

4-[3-(6-Etil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M173) (257 mg, 0,49 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (134 mg, 67%).

MS (ISP) 410 [(M+H)$^+$]; pf 211 °C.

Ejemplo 192

4-[3-(6-Etil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M174) (287 mg, 0,53 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (184 mg, 82%).

MS (ISP) 424 [(M+H)$^+$]; pf 225 °C.

Ejemplo 193

4-[3-(6-Etil-piridin-3-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(6-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M175) (387 mg, 0,619 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (191 mg, 61%).

MS (ISP) 508 [(M+H)$^+$]; pf 191 °C.

Ejemplo 194

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-

ciclopropilmetoxi-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M176) (275 mg, 0,48 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (170 mg, 78%).

MS (ISP) 452 [$(M+H)^+$]; pf 197 °C.

Ejemplo 195

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-ciclopropilmetoxi-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M177) (279 mg, 0,48 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (144 mg, 64%).

MS (ISP) 466 [$(M+H)^+$]; pf 203 °C.

Ejemplo 196

7-Ciclopropilmetoxi-4-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-ciclopropilmetoxi-2-{3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M178) (240 mg, 0,39 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de

color blanco apagado (74 mg, 39%).

MS (ISP) 492 [(M+H)$^+$]; pf 223 °C.

Ejemplo 197

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M179) (266 mg, 0,5 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (175 mg, 85%).

MS (ISP) 412 [(M+H)$^+$]; pf 156 °C.

Ejemplo 198

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M180) (304 mg, 0,58 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (147 mg, 62%).

MS (EI) 406,2 (M$^+$); pf 239-240 °C.

Ejemplo 199

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo

(Ejemplo M181) (265 mg, 0,492 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (122 mg, 59%). MS (EI) 420,3 (M^+); pf 205-211 °C.

Ejemplo 200

4-[3-(6-Amino-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó siguiendo la siguiente secuencia: 1.) A una solución de 3-[3-(6-Amin-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K25) (1,0 g, 3,2 mmol) y DMAP (8 mg, 0,064mmol) en THF (6,4 mL) se añadió Boc_2O (699 mg, 3,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 26,5 h a 23 °C, se puso en una solución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL), se extrajo con EtOAc (dos veces con 25 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con 0,5 M HCl (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó una espuma de color marrón claro (1,273 g). 2.) Parte de este material (206 mg, 0,5 mmol) y (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (214 mg, 0,75 mmol) se sometieron a reflujo en tolueno (3 mL) durante 8 h, entonces la mezcla de reacción se enfrió a 23 °C, el precipitado se filtró y se lavó con Et_2O (10 mL) para dar un sólido de color marrón claro (96,5 mg). 3.) Parte del material obtenido (88,9 mg, 0,145 mmol) se convirtió en el compuesto del título por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (35,2 mg, 61%).

MS (ISN) 395,2 [(M-H)$^-$].

Ejemplo 201

4-[3-(6-Amino-piridin-3-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó mediante la siguiente secuencia: 1.) A una solución de 3-[3-(6-Amino-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K25) (1,0 g, 3,2 mmol) y DMAP (8 mg, 0,064mmol) en THF (6,4 mL) se añadió Boc_2O (699 mg, 3,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 26,5 h a 23 °C, se puso en una solución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL), se extrajo con EtOAc (dos veces con 25 mL). El combinado de fases orgánicas se lavó con 0,5 M HCl (20 mL) y salmuera (20 mL), se secó en Na_2SO_4. La eliminación del solvente al vacío proporcionó una espuma de color marrón claro (1,273 g). 2.) Parte de este material (206 mg, 0,5 mmol) y (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (218 mg, 0,75 mmol) se pusieron a reflujo en tolueno (3 mL) durante 8 h, entonces la mezcla de reacción se enfrió a 23 °C, el precipitado se filtró y se lavó con Et_2O (10 mL) para dar una espuma de color amarillo (70,8 mg). 3.) Parte del material obtenido (63,7 mg, 0,101 mmol) se convirtieron en compuesto del título por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (25,2 mg, 61%).

MS (ISP) 411,3 [(M+H)$^+$].

Ejemplo 202

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

El compuesto del título se preparó a partir de [4-cloro-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M182) (272 mg, 0,482 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (150 mg, 70%).

MS (ISP) 446,3 [$(M+H)^+$] y 448 [$(M+2+H)^+$]; pf 203-204 °C.

Ejemplo 203

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

El compuesto del título se preparó a partir de [4-cloro-2-{3-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M183) (239 mg, 0,406 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (120 mg, 63%).

MS (ISP) 471,2 [$(M+H)^+$] y 473 [$(M+2+H)^+$]; pf 224-225 °C.

Ejemplo 204

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-ciano-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-

trifluorometil-fenil)-carbamat de terc-butilo (Ejemplo M184) (295 mg, 0,562 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (125 mg, 55%).

MS (ISP) 407,4 [$(M+H)^+$]; pf 234-237 °C.

Ejemplo 205

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2-[3-oxo-3-(3-piridazin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M185) (245 mg, 0,49 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (144 mg, 77%).

MS (ISP) 383,3 [$(M+H)^+$]; pf 238-240 °C.

Ejemplo 206

4-Metil-8-trifluorometoxi-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona; compuesto con 2-fenil-piridina

El compuesto del título se preparó a partir de {2-[3-oxo-3-(3-piridin-2-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometoxi-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M186) (255 mg, 0,495 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (137 mg, 70%).

MS (ISP) 398,4 [$(M+H)^+$]; pf 221-222 °C.

Ejemplo 207

4-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometoxi-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M187) (242 mg, 0,436 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (93 mg, 49%).
MS (ISP) 438,4 [$(M+H)^+$]; pf 190-191 °C.

Ejemplo 208

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-(2-metoxi-etoxi)-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M188) (278 mg, 0,49 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (153 mg, 69%).
MS (ISP) 456 [$(M+H)^+$]; pf 190-191 °C.

Ejemplo 209

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2-metoxi-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M189) (278 mg, 0,46 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (185

mg, 84%).

MS (ISP) 481 [(M+H)$^+$]; pf 212-213 °C.

Ejemplo 210

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-ciano-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M190) (300 mg, 0,54 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (158 mg, 67%).

MS (ISP) 435 [(M+H)$^+$]; pf 210-217 °C.

Ejemplo 211

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

El compuesto del título se preparó a partir de {5-etil-2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M191) (365 mg, 0,69 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (122 mg, 43%).

MS (ISP) 410 [(M+H)$^+$]; pf 197-198 °C.

Ejemplo 212

4-[3-(6-Metoxi-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometoxi-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-metoxi-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo

M192) (216 mg, 0,396 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (37 mg, 22%).
MS (ISP) 428,5 [$(M+H)^+$]; pf 186 °C.

Ejemplo 213

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometoxi-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometoxi-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M193) (230 mg, 0,423 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (97 mg, 54%).
MS (ISP) 426,4 [$(M+H)^+$]; pf 190-193 °C.

Ejemplo 214

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-4-trifluorometil-5-vinil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M194) (273 mg, 0,52 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (127 mg, 60%).
MS (ISP) 408 [$(M+H)^+$]; pf 208-209 °C.

Ejemplo 215

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2-[3-

oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-propoxi-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M195) (359 mg, 0,626 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (223 mg, 81%).

MS (ISN) 438,2 [(M-H)$^-$]; pf 219-221 °C.

Ejemplo 216

4-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-7-propoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-propoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M196) (362 mg, 0,59 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (153 mg, 54%).

MS (ISN) 478,2 [(M-H)$^-$]; pf 209-210 °C.

Ejemplo 217

4-[3-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M197) (298 mg, 0,53 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (198 mg, 83%).

MS (ISN) 439 [(M-H)$^-$]; pf 231-233 °C.

Ejemplo 218

4-[3-(6-Dimetilamino-piridin-3-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(6-dimetilamino-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M198) (397 mg, 0,62 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (248 mg, 77%).

MS (ISP) 523 [$(M+H)^+$]; pf 240-241 °C.

Ejemplo 219

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-propoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-propoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M199) (319 mg, 0,545 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (172 mg, 68%).

MS (ISP) 468,2 [$(M+H)^+$]; pf 205-206 °C.

Ejemplo 220

4-[3-(2-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-

propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M200) (223 mg, 0,413 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (107 mg, 61%).

MS (ISP) 422,3 [$(M+H)^+$]; pf 171-173 °C.

Ejemplo 221

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M201) (245 mg, 0,443 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (122 mg, 63%).

MS (ISP) 436,4 [$(M+H)^+$]; pf 173-175 °C.

Ejemplo 222

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-propil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M202) (285 mg, 0,51 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (67 mg, 29%).

MS (ISP) 438 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 223

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-propil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M203) (204 mg, 0,38 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (94 mg, 58%).

MS (ISP) 424 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 224

4-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-7-propil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-propil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M204) (266 mg, 0,46 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (75 mg, 35%).

MS (ISP) 464 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 225

4-[3-(6-Ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-7-etil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de

terc-butilo (Ejemplo M205) (201 mg, 0,35 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (98 mg, 62%).

MS (ISP) 450 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 226

4-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M206) (266 mg, 0,518 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (162 mg, 79%).

MS (ISP) 396,3 [$(M+H)^+$]; pf 220-221 °C.

Ejemplo 227

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M207) (200 mg, 0,343 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (63 mg, 39%).

MS (ISP) 466,3 [$(M+H)^+$]; pf 187-188 °C.

Ejemplo 228

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M208) (155 mg, 0,28 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (72 mg, 59%).

MS (ISP) 438 [$(M+H)^+$]; pf 231 °C.

Ejemplo 229

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-propil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-propil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butil (Ejemplo M209) (295 mg, 0,52 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (197 mg, 84%).

MS (ISP) 452 [$(M+H)^+$]; pf 216 °C.

Ejemplo 230

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

El compuesto del título se preparó a partir de {2-[3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propionilamino]-5-propil-4-trifluorometil-fenil}-carbamato de terc-butilo (Ejemplo

M210) (165 mg, 0,31 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (77 mg, 59%).

MS (ISP) 424 [$(M+H)^+$]; pf 162 °C.

Ejemplo 23i

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-etoxi-2-{3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M211) (304 mg, 0,545 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (177 mg, 74%).

MS (ISP) 440,4 [$(M+H)^+$]; pf 213-214 °C.

Ejemplo 232

4-[3-(4-Metil-piridin-3-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M212) (304 mg, 0,545 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (180 mg, 60%).

MS (ISP) 494,2 [$(M+H)^+$]; pf 198-200 °C.

Ejemplo 233

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-metil-2-{3-[3-(4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M213) (291 mg, 0,552 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (182 mg, 81%). MS (ISP) 410,4 [$(M+H)^+$]; pf 205-207 °C.

Ejemplo 234

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M214) (312 mg, 0,58 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (190 mg, 77%). MS (ISP) 424 [$(M+H)^+$]; pf 213 °C.

Ejemplo 235

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-etoxi-2-{3-[3-(2-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M215) (255 mg, 0,45 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N.

Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (148 mg, 73%).

MS (ISP) 454 [$(M+H)^+$]; pf 214 °C.

Ejemplo 236

4-[3-(2-Etil-piridin-3-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2-etil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M216) (335 mg, 0,536 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (159 mg, 58%).

MS (ISP) 508 [$(M+H)^+$]; pf 184 °C.

Ejemplo 237

7-Metil-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-metil-2-{3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M217) (299 mg, 0,57 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido amarillo claro (194 mg, 83%).

MS (ISP) 410 [$(M+H)^+$]; pf 235 °C.

Ejemplo 238

7-Etoxi-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-etoxi-2-{3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M218) (260 mg, 0,47 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (137 mg, 66%).

MS (ISP) 440 [$(M+H)^+$]; pf 210 °C.

Ejemplo 239

4-[3-(6-Metil-piridin-3-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo terc-butil éster (Ejemplo M219) (191 mg, 0,31 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (95 mg, 62%).

MS (ISP) 494 [$(M+H)^+$]; pf 159 °C.

Ejemplo 240

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-fluoro-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-fluoro-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M220) (291 mg, 0,533 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N.

Obtenido en forma de sólido de color blanco (169 mg, 74%).

MS (ISP) 428,5 [$(M+H)^+$]; pf 251-252 °C.

Ejemplo 241

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-7-vinil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-5-vinil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M221) (175 mg, 0,316 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (104 mg, 76%).

MS (ISP) 436,4 [$(M+H)^+$]; pf 225-226 °C.

Ejemplo 242

7-(2-Metoxi-etoxi)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-(2-metoxi-etoxi)-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M222) (340 mg, 0,58 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (196 mg, 72%).

MS (ISP) 470 [$(M+H)^+$]; pf 198-199 °C.

Ejemplo 243

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2-metoxi-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-

[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2-metoxi-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M223) (320 mg, 0,53 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (183 mg,71 %).

MS (ISP) 484 [$(M+H)^+$]; pf 213-214 °C.

Ejemplo 244

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-5-vinil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M224) (300 mg, 0,56 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (133 mg, 56%).

MS (ISP) 422 [$(M+H)^+$]; pf 200-201 °C.

Ejemplo 245

4-[3-(4,6-Dimetil-piridin-3-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(4,6-dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M225) (312 mg, 0,576 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (182 mg, 75%).

MS (ISP) 424,4 [$(M+H)^+$]; pf 218-219 °C.

Ejemplo 246

4-[3-(6-Ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M226) (279 mg, 0,49 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (116 mg, 53%).

MS (ISP) 450 [$(M+H)^+$]; pf 195 °C.

Ejemplo 247

4-[3-(6-Ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-7-etoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M227) (305 mg, 0,51 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (160 mg, 65%).

MS (ISP) 480 [$(M+H)^+$]; pf 202 °C.

Ejemplo 248

4-[3-(6-Ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(6-ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-

propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M228) (305 mg, 0,47 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (206 mg, 82%).

MS (ISP) 534 [$(M+H)^+$]; pf 206 °C.

Ejemplo 249

4-[3-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M229) (292 mg, 0,53 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (188 mg, 81%).

MS (ISP) 438 [$(M+H)^+$]; pf 212 °C.

Ejemplo 250

7-Etoxi-4-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-etoxi-2-{3-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M230) (282 mg, 0,48 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (205 mg, 91%).

MS (ISP) 468 [$(M+H)^+$]; pf 215 °C.

Ejemplo 251

4-[3-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M231) (366 mg, 0,57 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (242 mg, 81%).

MS (ISP) 522 [$(M+H)^+$]; pf 209 °C.

Ejemplo 252

4-[3-(4,6-Dimetil-piridin-3-il)-fenil]-7-etoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(4,6-dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M232) (340 mg, 0,595 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (148 mg, 55%).

MS (ISP) 454,5 [$(M+H)^+$]; pf 226-228 °C.

Ejemplo 253

4-[3-(4,6-Dimetil-piridin-3-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(4,6-dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-

5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M233) (378 mg, 0,604 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (269 mg, 88%).

MS (ISP) 508,4 [(M+H)$^+$]; pf 176-180 °C.

Ejemplo 254

4-[3-(6-Etil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-etil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M234) (156 mg, 0,28 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (73 mg, 60%).

MS (ISP) 438 [(M+H)$^+$]; pf 200 °C.

Ejemplo 255

7-Etoxi-4-[3-(6-etil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-etoxi-2-{3-[3-(6-etil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M235) (151 mg, 0,26 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (84 mg, 69%).

MS (ISP) 468 [(M+H)$^+$]; pf 205 °C.

Ejemplo 256

4-[3-(6-Etil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(6-Etil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M236) (176 mg, 0,28 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (43 mg, 29%).

MS (ISP) 522 [$(M+H)^+$]; pf 145-160 °C.

Ejemplo 257

4-[3-(2-Ciclopropil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-ciclopropil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M237) (273 mg, 0,48 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (177 mg, 82%).

MS (ISP) 450 [$(M+H)^+$]; pf 257 °C.

Ejemplo 258

4-[3-(2-Ciclopropil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-etoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-ciclopropil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-

propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M238) (244 mg, 0,41 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (150 mg, 76%).

MS (ISP) 480 [$(M+H)^+$]; pf 232 °C.

Ejemplo 259

4-[3-(2-Ciclopropil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2-ciclopropil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M239) (308 mg, 0,47 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (199 mg, 79%).

MS (ISP) 534 [$(M+H)^+$]; pf 200 °C.

Ejemplo 260

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-metil-2-{3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M240) (416 mg, 0,79 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (246 mg, 76%).

MS (ISP) 410,4 [$(M+H)^+$]; pf 246 °C.

Ejemplo 261

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M241) (156 mg, 0,28 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (50 mg, 42%).

MS (ISP) 426 [$(M+H)^+$]; pf 218 °C.

Ejemplo 262

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M242) (0,28 g, 0,49 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (160 mg, 72%).

MS (ISP) 452,5 [$(M+H)^+$]; pf 209 °C.

Ejemplo 263

4-[3-(2-Etil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-

[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamin }-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M243) (0,31 g, 0,47 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (140 mg, 55%).

MS (ISP) 536,4 [$(M+H)^+$]; pf 183 °C.

Ejemplo 264

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

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-5-metil-2-{3-oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M244) (0,26 g, 0,47 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (200 mg, 98%).

MS (ISP) 428,2 [$(M-H)^-$]; pf 247 °C.

Ejemplo 265

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-metil-2-{3-oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M245) (0,28 g, 0,48 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (220 mg, 99%).

MS (ISP) 462,1 [(M-H)$^-$]; pf 247 °C.

Ejemplo 266

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-2-{3-oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M246) (0,24 g, 0,40 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (150 mg, 78%).

MS (ISP) 482,2 [(M-H)$^-$]; pf 229 °C.

Ejemplo 267

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

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (133 mg, 0,75 mmol) y 3-oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K38) (274 mg, 0,75 mmol) en xileno (15 ml) bajo condiciones de reflujo durante 2 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color rojo claro (290 mg, 86%).

MS (ISP) 448,0 [(M-H)$^-$]; pf 226 °C.

Ejemplo 268

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2'-{3-oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M247) (0,43 g, 0,65 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (260 mg, 74%).

MS (ISP) 546,2 [(M-H)$^-$]; pf 220 °C.

Ejemplo 269

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-etoxi-2-{3-oxo-3-[3-(2-trifluorometil-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M248) (0,30 g, 0,49 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (220 mg, 91%).

MS (ISP) 492,1 [(M-H)$^-$]; pf 251 °C.

Ejemplo 270

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

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M249) (0,32 g, 0,61 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (200

mg, 81%).

MS (ISP) 404,4 [$(M+H)^+$]; pf 196 °C.

Ejemplo 271

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M250) (0,21 g, 0,38 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (150 mg, 91%).

MS (ISP) 438,4 [$(M+H)^+$]; pf 205 °C.

Ejemplo 272

4-[3-(2-Isopropil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejempl M251) (0,23 g, 0,43 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (150 mg, 83%).

MS (ISP) 422,2 [$(M+-H)^-$]; pf 168 °C.

Ejemplo 273

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-2-{3-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-

propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M252) (0,22 g, 0,38 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (150 mg, 86%).

MS (ISP) 456,3 $[(M-H)^-]$; pf 200 °C.

Ejemplo 274

7,8-Dicloro-4-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (133 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K39) (255 mg, 0,75 mmol) en xileno (15 ml) bajo condiciones de reflujo durante 1,5 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color rojo claro (220 mg, 69%).

MS (ISP) 424,3 $[(M-H)^-]$; pf 195 °C.

Ejemplo 275

4-[3-(2-Isopropil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M253) (0,33 g, 0,52 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (230 mg, 85%).

MS (ISP) 520,2 [(M-H)$^-$]; pf 202 °C.

Ejemplo 276

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2-isopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M254) (0,32 g, 0,55 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (200 mg, 78%).

MS (ISP) 466,2 [(M-H)$^-$]; pf 217 °C.

Ejemplo 277

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

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-2-{3-[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-5-metil-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M256) (0,29 g; 0,54 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (170 mg, 75%).

MS (ISP) 416,2 [(M-H)$^-$]; pf 198 °C.

Ejemplo 278

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-cloro-2-{3-[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-

propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamat de terc-butilo (Ejemplo M255) (0,31 g, 0,53 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtained a sólido de color amarillo claro (220 mg, 89%).
MS (ISP) 470,1 [(M-H)$^-$]; pf 213 °C.

Ejemplo 279

7,8-Dicloro-4-[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (133 mg, 0,75 mmol) y 3-[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K37) (265 mg, 0,75 mmol) en xileno (15 ml) bajo condiciones de reflujo durante 2 h de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (230 mg, 70%).
MS (ISP) 436,2 [(M-H)$^-$]; pf 204 °C.

Ejemplo 280

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

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M257) (0,30 g, 0,50 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (210 mg, 87%).
MS (ISP) 480,3 [(M-H)$^-$]; pf 203 °C.

Ejemplo 281

4-[3-(2-Isobutil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-isobutil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M258) (0,25 g, 0,45 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (180 mg, 91%).

MS (ISP) 436,3 [$(M-H)^-$]; pf 181 °C.

Ejemplo 282

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

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[4-cloro-5-metil-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M259) (0,50 g, 0,84 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (182 mg, 55%).

MS (ISP) 392,2 [$(M+H)^+$]; pf 234 °C.

Ejemplo 283

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

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[5-metil-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M260) (6,20 g,

98,8 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (2,74g, 65%).

MS (ISP) 424,2 [$(M-H)^-$]; pf 215 °C.

Ejemplo 284

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

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[5-cloro-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M261) (0,54 g, 0,83 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (170 mg, 46%).

MS (ISP) 446,2 [$(M+H)^+$]; pf 199 °C.

Ejemplo 285

7,8-Dicloro-4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (177 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K40) (412 mg, 1,0 mmol) en xileno (15 ml) bajo condiciones de reflujo durante 1,5 h de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (220 mg, 53%).

MS (ISP) 410,1 [(M-H)⁻]; pf 224 °C.

Ejemplo 286

4-[3-(2-Hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M262) (0,48 g, 0,67 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (240 mg, 70%).
MS (ISP) 508,2 [(M-H)⁻]; pf 201 °C.

Ejemplo 287

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

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[5-etoxi-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M263) (0,48 g, 0,73 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (270 mg, 81%).
MS (ISP) 454,3 [(M-H)⁻]; pf 216 °C.

Ejemplo 288

4-[3-(6-Metil-piridin-3-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-

amino-4-pirrol-1-il-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J11) (273 mg, 1 mmol) y 3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K4) (311 mg, 1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (195 mg).

MS (ISP) 393,2 [$(M+H)^+$]; pf 213-214 °C.

Ejemplo 289

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-pirrol-1-il-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J11) (273 mg, 1 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K5) (311 mg, 1 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (146 mg).

MS (ISP) 393,2 [$(M+H)^+$]; pf 215-216 °C.

Ejemplo 290

4-[2,3']Bipiridinil-4-il-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (116 mg, 0,4 mmol) y 3-[2,3']bipiridinil-4-il-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K57) (119 mg, 0,4 mmol) de acuerdo con el

procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (95 mg).

MS (ISP) 397,2[(M+H)$^+$]; pf 218-220 °C.

Ejemplo 291

4-[2,3']Bipiridinil-4-il-8-cloro-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (102 mg, 0,4 mmol) y 3-[2,3']bipiridinil-4-il-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K57) (119 mg, 0,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (120 mg).

MS (ISP) 363,1 [(M+H)$^+$]; pf 229-231 °C.

Ejemplo 292

4-[2,4']Bipiridinil-4-il-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (116 mg, 0,4 mmol) y 3-[2,4']bipiridinil-4-il-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K58) (119 mg, 0,4 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (86

mg).

MS (ISN) 394,9 [(M-H)$^-$]; pf 224-226 °C.

Ejemplo 293

4-[2,4']Bipiridinil-4-il-8-cloro-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (90 mg, 0,35 mmol) y 3-[2,4']bipiridinil-4-il-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K58) (104 mg, 0,35 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (120 mg).

MS (ISP) 363,1 [(M+H)$^+$]; pf 233-235 °C.

Ejemplo 294

7-Metil-4-(2'-metil-[2,4']bipiridinil-4-il)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (102 mg, 0,35 mmol) y 3-(2'-metil-[2,4']bipiridinil-4-il)-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K59) (109 mg, 0,35 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (80 mg).

MS (ISN) 409,5 [(M-H)$^-$]; pf 238-240 °C.

Ejemplo 295

8-Cloro-7-metil-4-(2'-metil-[2,4']bipiridinil-4-il)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (67 mg, 0,26mmol) y 3-(2'-metil-[2,4']bipiridinil-4-il)-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K59) (81 mg, 0,26 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (69 mg).

MS (ISP) 377,2 [$(M+H)^+$]; pf 225-227 °C.

Ejemplo 296

8-Cloro-7-metil-4-(2'-metil-[2,4']bipiridinil-4-il)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (87 mg, 0,3 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K43) (99 mg, 0,3 mmol) de acuerdo con el procedimient general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (73 mg).

MS (ISP) 397,3 [$(M+H)^+$]; pf 222-225 °C.

Ejemplo 297

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-

amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (128 mg, 0,5 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K43) (179 mg, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (115 mg).

MS (ISP) 363,1 [(M+H)$^+$]; pf 242-247 °C.

Ejemplo 298

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (160 mg, 0,5 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K43) (179 mg, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (112 mg).

MS (ISP) 426,3 [(M+H)$^+$]; pf 209-210 °C.

Ejemplo 299

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J4) (121 mg, 0,5 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K4) (164 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación

tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (96 mg).

MS (ISP) 349,2 [$(M+H)^+$]; pf 220-233 °C.

Ejemplo 300

7,8-Dicloro-4-(3-pirimidin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-diclorofenilenodiamina (89mg, 0,5 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-4-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K43) (164 mg, 0,55 mmol) por reflujo en xileno de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (63 mg).

MS (ISP) 383,0 [$(M+H)^+$]; pf 234-237 °C.

Ejemplo 301

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (87 mg, 0,3 mmol) y 3-[3-(2-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K42) (112 mg, 0,36 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (41 mg).

MS (ISP) 411,2 [$(M+H)^+$]; pf 230-232 °C.

Ejemplo 302

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (77 mg, 0,3 mmol) y 3-[3-(2-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K42) (112 mg, 0,36 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (59 mg).

MS (ISP) 377,2 [$(M+H)^+$].

Ejemplo 303

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (160 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(2-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K42) (187 mg, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (152 mg).

MS (ISP) 440,3 [$(M+H)^+$]; pf 211-212 °C.

Ejemplo 304

4-[3-(2-Metil-pirimidin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (138 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(2-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K42) (187 mg, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (46 mg).

MS (ISP) 397,3 [(M+H)$^+$]; pf 212-226 °C.

Ejemplo 305

8-Cloro-4-[3-(2-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J4) (121 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(2-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K42) (187 mg, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (49 mg).

MS (ISP) 363,1 [(M+H)$^+$]; pf 215-220 °C.

Ejemplo 306

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

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-diclorofenilenodiamina (89 mg 0,5 mmol) y 3-[3-(2-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K42) (172 mg, 0,55 mmol) por reflujo en xileno de

acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (131 mg).

MS (ISN) 394,8 / 397,0 [(M-H)$^-$]; pf 241-242 °C

Ejemplo 307

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-pirrol-1-il-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J11) (137 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(2-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K42) (187 mg, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (30 mg).

MS (ISP) 394,3 [(M+H)$^+$]; pf 209-212 °C.

Ejemplo 308

7-Metil-4-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (145 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K41) (187 mg, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (59 mg).

MS (ISP) 411,2 [(M+H)$^+$]; pf 227-230 °C.

Ejemplo 309

8-Cloro-7-metil-4-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (77 mg, 0,3 mmol) y 3-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K41) (112 mg, 0,36 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (61mg).

MS (ISP) 377,2 [$(M+H)^+$]; pf 226-227 °C.

Ejemplo 310

7-Dimetilamino-4-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo(Ejemplo J1) (160 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butil (Ejemplo K41) (187 mg, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (139 mg).

MS (ISP) 440,3 [$(M+H)^+$]; pf 232-236 °C.

Ejemplo 311

4-[3-(6-Metil-pirimidin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (138 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K41) (187 mg, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (44 mg).

MS (ISP) 397,3 [(M+H)$^+$]; pf 219-220 °C.

Ejemplo 312

8-Cloro-4-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J4) (121 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K41) (187 mg, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (37 mg).

MS (ISP) 363,0 [(M+H)$^+$]; pf 199-200 °C.

Ejemplo 313

7,8-Dicloro-4-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-diclorofenilenodiamina (89 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K41) (172 mg, 0,55 mmol) por reflujo en xileno de

acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (63 mg).

MS (ISP) 397,1 / 399,3 [(M+H)$^+$]; pf 220-222 °C.

Ejemplo 314

4-[3-(6-Metil-pirimidin-4-il)-fenil]-8-pirrol-1-il-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-pirrol-1-il-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J11) (137 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K41) (172 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (40 mg).

MS (ISP) 394,2 [(M+H)$^+$]; pf 242-243 °C.

Ejemplo 315

4-[3-(2-Amino-6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (145 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K45) (180 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (64 mg).

MS (ISP) 426,3 [(M+H)$^+$]; pf 248-250 °C.

Ejemplo 316

4-[3-(2-Amino-6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-8-cloro-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (128 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K45) (180 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (108 mg).

MS (ISP) 392,1 [(M+H)$^+$]; pf 242-243 °C.

Ejemplo 317

4-[3-(2-Amino-6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-7-dimetilamino-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (96 mg, 0,3 mmol) y 3-[3-(2-amino-6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K45) (118 mg, 0,36 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (31 mg).

MS (ISP) 455,3 [(M+H)$^+$]; pf 250-253 °C.

Ejemplo 318

7-Metil-4-[3-(6-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (135 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(6-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K48) (171 mg, 0,5 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (82 mg).

MS (ISP) 440,2 [$(M+H)^+$]; pf 241-243 °C.

Ejemplo 319

8-Cloro-7-metil-4-[3-(6-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (128 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(6-metil-2-metilamino-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K48) (188 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (88 mg).

MS (ISP) 406,2 [$(M+H)^+$]; pf 235-237 °C.

Ejemplo 320

4-[3-(2-Dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (116 mg, 0,4 mmol) y 3-[3-(2-dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K49) (171 mg, 0,48 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (114 mg).

MS (ISP) 454,3 [$(M+H)^+$]; pf 248-252 °C.

Ejemplo 321

8-Cloro-4-[3-(2-dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (103 mg, 0,4 mmol) y 3-[3-(2-dimetilamino-6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K49) (171 mg, 0,48 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (133 mg).

MS (ISP) 420,2 [$(M+H)^+$]; pf 248-250 °C.

Ejemplo 322

4-{3-[2-(2-Hidroxi-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil}-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (145 mg, 0,5 mmol) y 3-{3-[2-(2-hidroxi-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K50) (250 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (100 mg).

MS (ISP) 470,1 [$(M+H)^+$]; pf 228-230 °C.

Ejemplo 323

8-Cloro-4-{3-[2-(2-hidroxi-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil}-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (128 mg, 0,5 mmol) y 3-{3-[2-(2-hidroxi-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K50) (251 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (136 mg).

MS (ISP) 436,2 [$(M+H)^+$]; pf 197-199 °C.

Ejemplo 324

4-{3-[2-(2-Metoxi-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil}-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (145 mg, 0,5 mmol) y 3-{3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K51) (212 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (169 mg).

MS (ISP) 484,3 [$(M+H)^+$]; pf 236-238 °C.

Ejemplo 325

8-Cloro-4-{3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil}-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (128 mg, 0,5 mmol) y 3-{3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K51) (212 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (122 mg).

MS (ISP) 450,2 [$(M+H)^+$]; pf 222-224 °C.

Ejemplo 326

7-Dimetilamino-4-{3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil}-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (160 mg, 0,5 mmol) y 3-{3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K51) (212 mg, 0,55mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (84 mg).

MS (ISP) 513,3 [$(M+H)^+$]; pf 200-203 °C.

Ejemplo 327

8-Cloro-7-metil-4-[3-(6-metil-2-morfolin-4-il-pirimidin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (128 mg, 0,5 mmol) y 3-{3-[2-(2-metoxi-etilamino)-6-metil-pirimidin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K51) (219 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N: Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (126 mg).

MS (ISN) 460,1 [$(M-H)^-$]; pf 252-256 °C.

Ejemplo 328

4-[3-(6-Amino-pirimidin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (116 mg, 0,4 mmol) y 3-[3-(6-amino-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K53) (138 mg, 0,44 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (90 mg).

MS (ISP) 412,2 [$(M+H)^+$]; pf 201-205 °C.

Ejemplo 329

4-[3-(6-Amino-pirimidin-4-il)-fenil]-8-cloro-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (103 mg, 0,4 mmol) y 3-[3-(6-amino-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K53) (138 mg, 0,44 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (126mg).

MS (ISP) 378,2 [$(M+H)^+$]; pf 228-233 °C.

Ejemplo 330

7-Metil-4-[3-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20). (145 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K54) (180 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (166 mg).

MS (ISP) 426,2 [$(M+H)^+$]; pf 232-233 °C.

Ejemplo 331

8-Cloro-7-metil-4-[3-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (128 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(6-metilamino-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K54) (180 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (132 mg).

MS (ISP) 392,1 [$(M+H)^+$]; pf 240-243 °C.

Ejemplo 332

4-[3-(6-Dimetilamino-pirimidin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-

butilo (Ejemplo J20) (116 mg, 0,4 mmol) y 3-[3-(6-dimetilamino-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K55) (150 mg, 0,44 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (143 mg).

MS (ISP) 440,2 [$(M+H)^+$]; pf 239-242 °C.

Ejemplo 333

8-Cloro-4-[3-(6-dimetilamino-pirimidin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (103 mg, 0,4 mmol) y 3-[3-(6-dimetilamino-pirimidin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K55) (150 mg, 0,44 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (109 mg).

MS (ISP) 406,2 [$(M+H)^+$]; pf 226-228 °C.

Ejemplo 334

8-Cloro-4-{3-[6-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (128 mg, 0,5 mmol) y 3-{3-[6-(2-metoxi-etilamino)-pirimidin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-

butilo (Ejemplo K56) (204 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido amarillo claro (118 mg).

MS (ISP) 436,2 [(M+H)$^+$]; pf 211-213 °C.

Ejemplo 335

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-5-metil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J22) (128 mg, 0,5 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K44) (179 mg, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (81 mg).

MS (ISP) 363,1 [(M+H)$^+$]; pf 223-227 °C.

Ejemplo 336

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J20) (145 mg, 0,5 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K44) (179 mg, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (80 mg).

MS (ISP) 397,2 [$(M+H)^+$]; pf 230-236 °C.

Ejemplo 337

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (160 mg, 0,5 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K44) (179 mg, 0,6 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (43 mg).

MS (ISP) 426,4 [$(M+H)^+$]; pf 221-223 °C.

Ejemplo 338

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (138mg, 0,5 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K44) (164 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (75 mg).

MS (ISN) 381,0 [$(M-H)^-$]; pf 236-237 °C.

Ejemplo 339

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-cloro-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J4) (121 mg, 0,5 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K44) (164 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (102 mg).

MS (ISP) 349,2 [$(M+H)^+$]; pf 217-222 °C.

Ejemplo 340

7,8-Dicloro-4-(3-pirimidin-2-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-diclorofenilenodiamina (89 mg 0,5 mmol) y 3-oxo-3-(3-pirimidin-2-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K44) (164 mg, 0,55 mmol) por reflujo en xileno de acuerdo con el procedimiento general M. Obtenido en forma de sólid de color amarillo claro (127 mg).

MS (ISP) 383,1 / 385,1 [$(M+H)^+$]; pf 227-230 °C.

Ejemplo 341

7-Dimetilamino-4-[3-(3-metil-[1,2,4]triazin-6-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo(Ejemplo J1) (160 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(3-metil-[1,2,4]triazin-6-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K46) (180 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del

producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (8 mg). MS (ISP) 441,2 [(M+H)$^+$].

Ejemplo 342

4-[3-(3-Metil-[1,2,4]triazin-6-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J3) (83 mg, 0,3 mmol) y 3-[3-(3-metil-[1,2,4]triazin-6-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K46) (113 mg, 0,36 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (18 mg).
MS (ISP) 398,3 [(M+H)$^+$].

Ejemplo 343

7-Dimetilamino-4-[3-(5,6-dimetil-[1,2,4]triazin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-amino-5-dimetilamino-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo J1) (160 mg, 0,5 mmol) y 3-[3-(5,6-dimetil-[1,2,4]triazin-3-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K47) (180 mg, 0,55 mmol) de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento del producto bruto de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (26

mg).

MS (ISP) 455,3 [$(M+H)^+$]; pf 233-236 °C.

Ejemplo 344

4-[3-(6-Ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(6-ciclopropil-4-metil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M264) (260 mg, 0,47 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (67 mg, 33%).

MS (ISN) 434 [$(M-H)^-$]; pf 119 °C.

Ejemplo 345

4-[3-(4,6-Dimetil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(4,6-dimetil-piridin-3-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M265) (289 mg, 0,55 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (146 mg, 65%).

MS (ISN) 408 [$(M-H)^-$]; pf 203 °C.

Ejemplo 346

4-[3-(2-Ciclopropil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-

propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M266) (274 mg, 0,51 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (168 mg, 78%).

MS (ISN) 420 [$(M-H)^-$]; pf 181 °C.

Ejemplo 347

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M267) (286 mg, 0,52 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (198 mg, 87%).

MS (ISN) 434 [$(M-H)^-$]; pf 232 °C.

Ejemplo 348

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M268) (298 mg, 0,51 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (179 mg, 75%).

MS (ISP) 466 [$(M+H)^+$]; pf 244 °C.

Ejemplo 349

4-[3-(2-Ciclopropil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2-ciclopropil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M269) (349 mg, 0,55 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (230 mg, 81%).

MS (ISN) 518 [(M-H)$^-$]; pf 218 °C.

Ejemplo 350

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-ciclopropil-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M270) (349 mg, 0,63 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (91 mg, 33%).

MS (ISN) 434,2 [(M-H)$^-$]; pf 205-211 °C.

Ejemplo 351

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-ciclopentil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-

propionilamino}-5-metil-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M271) (360 mg, 0,619 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (135 mg, 47%).

MS (ISP) 464,3 [$(M+H)^+$]; pf 218-219 °C.

Ejemplo 352

4-[3-(2-Ciclopentil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-ciclopentil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M272) (300 mg, 0,529 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (143 mg, 60%).

MS (ISP) 450,2 [$(M+H)^+$]; pf 165-167 °C.

Ejemplo 353

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-ciclopentil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M273) (360 mg, 0,589 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (198 mg, 68%).

MS (ISP) 494,3 [$(M+H)^+$]; pf 192-193 °C.

Ejemplo 354

4-[3-(2-Ciclopentil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b]-[1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2-ciclopentil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M274) (400 mg, 0,601 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (195 mg, 59%).

MS (ISP) 548,3 [(M+H)$^+$]; pf 147-148 °C.

Ejemplo 355

4-[3-(1-Oxi-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 27) (381 mg, 1,0 mmol) por tratamiento con mCPBA (ácido 3-cloro-perbenzoico, 370 mg, 1,5 mmol) en CH_2Cl_2 (60 mL) a 23 °C hasta que la tlc indicó la conversión completa. Se evaporó a sequedad, se suspendió en una solución de $Na_2S_2O_3$ + una solución de $NaHCO_3$, se filtró el precipitado, se lavó con agua, se trituró con éter y se secó a un elevado vacío. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (330 mg, 83%).

MS (ISP) 398,2 [(M+H)$^+$]; pf 230-231 °C.

Ejemplo 356

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

El compuesto del título se preparó a partir de 7-metil-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 172) (381 mg, 1,0 mmol) por tratamiento con mCPBA en CH_2Cl_2 a 23 °C tal como se describe para el Ejemplo 355. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (317 mg, 77%).

MS (ISP) 412,3 [$(M+H)^+$]; pf 235-236 °C.

Ejemplo 357

4-[3-(1-Oxi-piridin-3-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 30) (479 mg, 1,0 mmol) por tratamiento con mCPBA en CH_2Cl_2 a 23 °C tal como se describe para el Ejemplo 355. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (371 mg, 75%).

MS (ISP) 496 [$(M+H)^+$]; pf 226 °C.

Ejemplo 358

7-Hidroximetil-4-[3-(2-metil-1-oxi-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 7-hidroximetil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 261) (100 mg, 0,24 mmol) por tratamiento con mCPBA

en CH_2Cl_2 a 23 °C tal como se describe para el Ejemplo 355. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (46 mg, 43%).

MS (ISP) 442 [$(M+H)^+$]; pf 185 °C (dec.).

Ejemplo 359

7-Etoxi-4-[3-(2-metil-1-oxi-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 7-etoxi-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 61) (439 mg, 1,0 mmol) por tratamiento con mCPBA en CH_2Cl_2 a 23 °C tal como se describe para el Ejemplo 355. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (295 mg, 65%).

MS (ISP) 456 [$(M+H)^+$]; pf 227 °C.

Ejemplo 360

4-(3-{2-[(Isobutil-metil-amino)-metil]-piridin-4-il}-fenil)-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

Una suspensión en agitación de 4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 283) (213 mg, 0,50 mmol) y cloruro de tionilo (0,11 ml, 1,50 mmol) en CH_2Cl_2 se sometió a reflujo durante 45 min, se evaporó a sequedad y se disolvió en DMF (3 ml). Se añadió a la solución agitada de N-isobutil-metil-amina (436 mg, 5,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La extracción acuosa (CH_2Cl_2) y además la purificación por cromatografía en columna en gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH 15 :

1) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido de color amarillo claro.(142 mg, 57%).

MS (ISP) 495,4 [$(M+H)^+$]; pf 188 °C.

Ejemplo 361

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

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 283) (213 mg, 0,50 mmol) por reacción con cloruro de tionilo en CH_2Cl_2 y a continuación tratamiento del cloruro bruto correspondiente con metanolato sódico (5,4 M, 1 ml) en MeOH (5 ml)/ CH_2Cl_2 (5 ml) de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 288. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (101 mg, 46%).

MS (ISP) 438,3 [$(M-H)^-$]; pf 225 °C.

Ejemplo 362

7-(Isobutil-metil-amino)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-(isobutil-metil-amino)-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M275) (0,44 g, 0,73 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (186 mg, 53%).

MS (ISP) 481,3 [$(M+H)^+$]; pf 189 °C.

Ejemplo 363

7-(Isopropil-metil-amino)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-(isopropil-metil-amino)-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M276) (0,44 g, 0,75 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (252 mg, 72%).

MS (ISP) 467,3 [$(M+H)^+$]; pf 207 °C.

Ejemplo 364

7-(Isopropil-metil-amino)-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M277) (0,40 g, 0,71 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (269 mg, 85%).

MS (ISP) 447,3 [$(M+H)^+$]; pf 122 °C.

Ejemplo 365

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

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-

[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M278) (0,34 g, 0,58 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (217 mg, 80%).

MS (ISP) 463,3 [$(M-H)^-$]; pf 223 °C.

Ejemplo 366

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

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[5-(isobutil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M279) (5,82 g, 8,34 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (2,84 g, 69%).

MS (ISP) 497,4 [$(M+H)^+$]; pf 130 °C.

Ejemplo 367

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

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[4-cloro-5-(isopropil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M280) (0,35 g, 0,54 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2

de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (162 mg, 67%).

MS (ISP) 449,3 [(M+H)$^+$]; pf 143 °C.

Ejemplo 368

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

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[4-cloro-5-(isobutil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M281) (0,34 g, 0,51 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (152 mg, 64%).

MS (ISP) 463,3 [(M+H)$^+$]; pf 161 °C.

Ejemplo 369

4-[3-(2-Hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[5-(metil-propil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M282) (0,25 g, 0,36 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (109 mg, 62%).

MS (ISP) 483,4 [(M+H)$^+$]; pf 97 °C.

Ejemplo 370

4-[3-(2-Hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(isopropil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[5-isopropil-metil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M283) (0,51 g, 0,74 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (221 mg, 61%).

MS (ISP) 483,5 [$(M+H)^+$]; pf 124 °C.

Ejemplo 371

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

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[5-(dimetil-amino)-2-(3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M284) (0,46 g, 0,70 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (212 mg, 67%).

MS (ISP) 455,5 [$(M+H)^+$]; pf 223 °C.

Ejemplo 372

7-Metil-4-[3-(2-metil-1-oxi-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

A una solución en agitación de 7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-

benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 75) (100 mg, 0,24 mmol). en CH_2Cl_2 (10 ml) y MeOH (0,35 ml) se añadió a temperatura ambiente ácido 3-cloro-perbenzoico (54,7 mg, 0,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5h y se evaporó. Se añadió dietil éter (5ml) y una solución saturada de $NaHCO_3$ (5ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h y el sólido se recogió por filtración para proporcionar el producto en forma de un sólido de color marrón claro (101 mg, 97%).

MS (ISP) 426,4 [$(M+H)^+$]; pf 237 °C.

Ejemplo 373

4-[3-(2-Hidroximetil-1-oxi-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 283) (0,20 g, 0,47 mmol) por tratamiento con ácido 3-cloro-perbenzoico en $MeOH/CH_2Cl_2$ de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 373. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (68 mg, 33%).

MS (ISP) 442,3 [$(M+H)^+$]; pf 231 °C.

Ejemplo 374

4-[3-(2,6-Dimetil-1-oxi-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-

2-ona (Ejemplo 125) (0,30 g, 0,59 mmol) por tratamiento con ácido 3-cloro-perbenzoico en $MeOH/CH_2Cl_2$ de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 355. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (178 mg, 58%).

MS (ISP) 522,3 $[(M-H)^-]$; pf 231 °C.

Ejemplo 375

4-[3-(2,6-Dimetil-1-oxi-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 119) (0,30 g, 0,71 mmol) por tratamiento con ácido 3-cloro-perbenzoico en $MeOH/CH_2Cl_2$ de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 355. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (144 mg, 46%).

MS (ISP) 438,3 $[(M-H)^-]$; pf 231 °C.

Ejemplo 376

7,8-Dicloro-4-[3-(2,6-dimetil-1-oxi-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 7,8-dicloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 124) (0,30 g, 0,73 mmol) por tratamiento con ácido 3-cloro-perbenzoico en $MeOH/CH_2Cl_2$ de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 355. Obtenido en forma de sólido de color rojo claro (140 mg, 45%).

MS (ISP) 424,2 $[(M-H)^-]$; pf 225 °C.

Ejemplo 377

8-Cloro-4-[3-(2,6-dimetil-1-oxi-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 117) (0,30 g, 0,77 mmol) por tratamiento con ácido 3-cloro-perbenzoico en $MeOH/CH_2Cl_2$ de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 355. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (113 mg, 36%).

MS (ISP) 406,3 $[(M+H)^+]$; pf 192 °C.

Ejemplo 378

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

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 282) (196 mg, 0,50 mmol) por reacción con el cloruro de tionilo en CH_2Cl_2 y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro bruto con ciclopropilamina en DMF de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 288. Obtenido en forma de un color marrón claro (96 mg, 45%).

MS (ISP) 431,3 $[(M-H)^-]$; pf 171 °C.

Ejemplo 379

4-[3-(2-Ciclopropilaminometil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-

(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 286) (255 mg, 0,50 mmol) por reacción con cloruro de tionilo en CH_2Cl_2 y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro bruto con ciclopropilamina en DMF de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 288. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (152 mg, 55%).

MS (ISP) 547,3 [$(M-H)^-$]; pf 150 °C.

Ejemplo 380

4-[3-(2-Pirrolidin-1-ilmetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 286) (255 mg, 0,50 mmol) por reacción con cloruro de tionilo en CH_2Cl_2 y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro bruto con pirrolidina en DMF de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 288. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (225 mg, 80%).

MS (ISP) 563,4 [$(M+H)^+$]; pf 182 °C.

Ejemplo 381

4-[3-(2-Azetidin-1-ilmetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-

(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 286) (255 mg, 0,50 mmol) por reacción con cloruro de tionilo en CH_2Cl_2 y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro bruto con azetidina en DMF de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 288. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (153 mg, 56%).

MS (ISP) 549,4 [$(M+H)^+$]; pf 190 °C.

Ejemplo 382

4-(3-{2-[(Metil-propil-amino)-metil]-piridin-4-il}-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 286) (255 mg, 0,50 mmol) por reacción con cloruro de tionilo en CH_2Cl_2 y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro bruto con metil-propil-amina en DMF de acuerdo con el procedimiento general del ejemplo 288. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (207 mg, 73%).

MS (ISP) 565,3 [$(M+H)^+$]; pf 155 °C.

Ejemplo 383

4-[3-(2-Etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-

[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-morfolin-4-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M285) (345 mg, 0,576 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (175 mg, 63%).

MS (ISP) 481,4 [$(M+H)^+$]; pf 191-196 °C.

Ejemplo 384

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-morfolin-4-il-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-morfolin-4-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M286) (377 mg, 0,615 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (211 mg, 69%).

MS (ISP) 495,3 [$(M+H)^+$]; pf 251-252 °C.

Ejemplo 385

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-etoxi-2-{3-[3-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M287) (249 mg, 0,397 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco (162 mg, 80%).

MS (ISP) 511,3 [$(M+H)^+$]; pf 199-200 °C.

Ejemplo 386

4-[3-(2-Morfolin-4-il-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M288) (423 mg, 0,62 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (214 mg, 61%).

MS (ISN) 563,2 [$(M-H)^-$]; pf 189-190 °C.

Ejemplo 387

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-metil-2-{3-[3-(2-morfolin-4-il-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M289) (383 mg, 0,64 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (230 mg, 75%).

MS (ISP) 481,3 [$(M+H)^+$]; pf 240-242 °C.

Ejemplo 388

4-[3-(2-Pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-oxo-3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-fenil]-

propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M290) (294 mg, 0,52 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (191 mg, 82%).

MS (ISP) 451 [$(M+H)^+$]; pf 224 °C.

Ejemplo 389

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-metil-2-{3-oxo-3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M291) (311 mg, 0,53 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (154 mg, 63%).

MS (ISP) 465 [$(M+H)^+$]; pf 190 °C.

Ejemplo 390

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

El compuesto del título se preparó a partir de (5-etoxi-2-{3-oxo-3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M292) (337 mg, 0,55 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (142 mg, 52%).

MS (ISP) 495 [$(M+H)^+$]; pf 215 °C.

Ejemplo 391

4-[3-(2-Pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-oxo-3-[3-(2-pirrolidin-1-il-piridin-4-il)-fenil]-propionilamino}-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M293) (376 mg, 0,61 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (111 mg, 33%).

MS (ISP) 549 [$(M+H)^+$]; pf 165 °C.

Ejemplo 392

4,4-[2,3']Bipiridinil-4-il-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-(3-[2,3']bipiridinil-4-il-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M294) (230 mg, 0,46 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (147 mg, 84%).

MS (ISP) 383 [$(M+H)^+$]; pf 227 °C.

Ejemplo 393

4-[2,3']Bipiridinil-4-il-7-etoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-(3-[2,3']bipiridinil-4-il-3-oxo-propionilamino)-5-etoxi-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo

M295) (288 mg, 0,53 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (195 mg, 86%).

MS (ISP) 427 [$(M+H)^+$]; pf 249 °C.

Ejemplo 394

4-[2,3']Bipiridinil-4-il-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-(3-[2,3']bipiridinil-4-il-3-oxo-propionilamino)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M296) (305 mg, 0,51 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (201 mg, 82%).

MS (ISP) 481 [$(M+H)^+$]; pf 197 °C.

Ejemplo 395

7-(Isobutil-metil-amino)-4-(3-{2-[(isobutil-metil-amino)-metil]-piridin-4-il}-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 366) (248 mg, 0,50 mmol) por reacción con cloruro de tionilo en CH_2Cl_2 y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro bruto con isobutil-metil-amina en DMF de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 288. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (176 mg, 45%).

MS (ISP) 566,5 [(M+H)$^+$]; pf 190 °C.

Ejemplo 396

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

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 282) (196 mg, 0,50 mmol) por reacción con cloruro de tionilo en CH_2Cl_2 y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro bruto con isobutil-metil-amina en DMF de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 288. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (141 mg, 61%).

MS (ISP) 461,3 [(M+H)$^+$]; pf 151 °C.

Ejemplo 397

4-(3-{2-[(Isobutil-metil-amino)-metil]-piridin-4-il}-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 286) (255 mg, 0,50 mmol) por reracción con cloruro de tionilo en CH_2Cl_2 y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro bruto con isobutil-metil-amina en DMF de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 288. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (199 mg, 69%).

MS (ISP) 579,4 [(M+H)$^+$]; pf 166 °C.

Ejemplo 398

7-(Isobutil-metil-amino)-4-[3-(2-metoximetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 366) (248 mg, 0,50 mmol) por reacción con cloruro de tionilo en CH_2Cl_2 y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro bruto con metanolato sódico (5,4M, 1 ml) en MeOH (5 ml)/ CH_2Cl_2 (5 ml) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 288. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (58 mg, 23%).

MS (ISP) 511,4 [$(M+H)^+$]; pf 141 °C.

Ejemplo 399

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

El compuesto del título se preparó a partir de 8-cloro-4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 282) (196 mg, 0,50 mmol) por reacción con cloruro de tionilo en CH_2Cl_2 y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro bruto con metanolato sódico (5,4M, 1 ml) en MeOH (5 ml)/ CH_2Cl_2 (5 ml) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 288. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (72 mg, 35%).

MS (ISP) 406,3 [$(M+H)^+$]; pf 216 °C.

Ejemplo 400

4-[3-(2-Metoximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona (Ejemplo 286) (255 mg, 0,50 mmol) por reacción con cloruro de tionilo en CH_2Cl_2 y a continuación tratamiento del correspondiente cloruro bruto con metanolato sódico (5,4M, 1 ml) en MeOH (5 ml)/ CH_2Cl_2 (5 ml) de acuerdo con el procedimiento general del Ejemplo 288. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (94 mg, 36%).

MS (ISP) 524,3 [$(M+H)^+$]; pf 225 °C.

Ejemplo 401

8-Cloro-4-[3-(2-hidroximetil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[4-cloro-5-metil-2-(3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M297) (0,45 g, 0,74 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (200 mg, 67%).

MS (ISP) 406,3 [$(M+H)^+$]; pf 202 °C.

Ejemplo 402

4-[3-(2-Hidroximetil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[5-metil-2-(3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M298) (0,49 g, 0,76 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (200 mg, 60%).
MS (ISP) 440,3 [$(M+H)^+$]; pf 200 °C.

Ejemplo 403

7-Cloro-4-[3-(2-hidroximetil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[5-cloro-2-(3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M299) (0,41 g, 0,62 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (150 mg, 53%).
MS (ISP) 460,2 [$(M+H)^+$]; pf 163 °C.

Ejemplo 404

7,8-Dicloro-4-[3-(2-hidroximetil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-dicloro-1,2-fenilendiamina disponible comercialmente (177 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K64) (426 mg, 1,0 mmol) en xileno (20 ml) bajo condiciones de reflujo durante 1,5 h de acuerdo con el

procedimiento general M y a continuación tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (140 mg, 35%).

MS (ISP) 426,0 [$(M+H)^+$]; pf 234 °C.

Ejemplo 405

4-[3-(2-Hidroximetil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[2-(3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M300) (0,49 g, 0,67 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (230 mg, 65%).

MS (ISP) 524,3 [$(M+H)^+$]; pf 227 °C.

Ejemplo 406

7-Etoxi-4-[3-(2-hidroximetil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[5-etoxi-2-(3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M301) (0,54 g, 0,80 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color rojo claro (240 mg, 64%).

MS (ISP) 470,3 [$(M+H)^+$]; pf 225 °C.

Ejemplo 407

4-[3-(2-Hidroximetil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (RS)-[2-(3-{3-[2-metil-6-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-3-oxo-propionilamino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M302) (0,46 g, 0,73 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (210 mg, 67%).

MS (ISP) 426,1 [$(M+H)^+$]; pf 228 °C.

Ejemplo 408

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(isobutil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M303) (0,37 g, 0,60 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (262 mg, 88%).

MS (ISP) 495,4 [$(M+H)^+$]; pf 215 °C.

Ejemplo 409

7-Dimetilamino-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (5-

dimetilamino-2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M304) (0,38 g, 0,67 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (203 mg, 67%).

MS (ISP) 453,2 [$(M+H)^+$]; pf 256 °C.

Ejemplo 410

8-Cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(isobutil-metil-amino)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [4-cloro-2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(isobutil-metil-amino)-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M305) (0,43 g, 0,74 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (282 mg, 82%).

MS (ISP) 461,3 [$(M+H)^+$]; pf 229 °C.

Ejemplo 411

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-pirrolidin-1-il-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de (2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-pirrolidin-1-il-4-trifluorometil-fenil)-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M306) (0,46 g, 0,77 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo (344 mg, 93%).

MS (ISP) 479,2 [$(M+H)^+$]; pf 233 °C.

Ejemplo 412

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(isopropil-metil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(isopropil-metil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M307) (0,43 g, 0,72 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (310 mg, 90%).

MS (ISP) 481,3 [$(M+H)^+$]; pf 232 °C.

Ejemplo 413

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-(metil-propil-amino)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de [2-{3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propionilamino}-5-(metil-propil-amino)-4-trifluorometil-fenil]-carbamato de terc-butilo (Ejemplo M308) (0,41 g, 0,68 mmol) por tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (267 mg, 81%).

MS (ISP) 481,3 [$(M+H)^+$]; pf 233 °C.

Ejemplo 414

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

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-bis-trifluorometil-benceno-1,2-diamina [CAS-No. 30454-92-3] (244 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K12) (311 mg, 1,0 mmol) en tolueno (10 ml) bajo condiciones de reflujo durante 2 h de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (304 mg, 66%).

MS (ISP) 464,2 [$(M+H)^+$]; pf 209 °C.

Ejemplo 415

4-[3-(2,6-Dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7,8-bis-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-bis-trifluorometil-benceno-1,2-diamina [CAS-No. 30454-92-3] (244 mg, 1,0 mmol) y 3-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-3-oxo-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K15) (325 mg, 1,0 mmol) en tolueno (10 ml) bajo condiciones de reflujo durante 2 h de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color blanco apagado (132 mg, 28%).

MS (ISP) 478,3 [$(M+H)^+$]; pf 220 °C.

Ejemplo 416

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

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-bis-trifluorometil-benceno-1,2-diamina [CAS-No. 30454-92-3]

(244 mg, 1,0 mmol) y 3-oxo-3-(3-piridin-3-il-fenil)-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K1) (297 mg; 1,0 mmol) en tolueno (10 ml) bajo condiciones de reflujo durante 2 h de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con l procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color marrón claro (315 mg, 70%).

MS (ISP) 450,2 [$(M+H)^+$]; pf 210 °C.

Ejemplo 417

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

El compuesto del título se preparó a partir de 4,5-bis-trifluorometil-benceno-1,2-diamina [CAS-No. 30454-92-3] (244 mg, 1,0 mmol) y (RS)-3-oxo-3-{3-[2-(tetrahidro-piran-2-iloximetil)-piridin-4-il]-fenil}-propanoato de terc-butilo (Ejemplo K40) (412 mg, 1,0 mmol) en tolueno (10 ml) bajo condiciones de reflujo durante 2 h de acuerdo con el procedimiento general M y a continuación tratamiento con TFA en CH_2Cl_2 de acuerdo con el procedimiento general N. Obtenido en forma de sólido de color amarillo claro (291 mg, 61%).

MS (ISP) 480,2 [$(M+H)^+$]; pf 209 °C.

Ejemplo I

Los comprimidos de la siguiente composición se elaboraron mediante un método convencional:

	mg/comprimido
Ingrediente Activo	100
Lactosa en polvo	95
Almidón de maíz blanco	35
Polivinilpirrolidona	8
Carboximetilalmidón sódico	10
Estearato magnésico	2
Peso del comprimido	250

Ejemplo II

Los comprimidos de la siguiente composición se elaboraron mediante un método convencional

	mg/comprimido
Ingrediente Activo	200
Lactosa en polvo	100
Almidón de maíz blanco	64
Polivinilpirrolidona	12
Carboximetilalmidón sódico	20
Estearato magnésico	4
Peso del comprimido	400

Ejemplo III

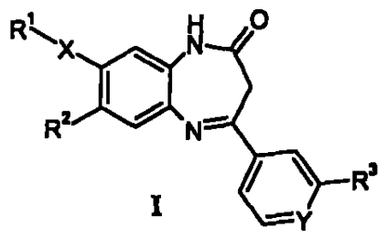
Se elaboraron las cápsulas con la composición:

	mg/cápsula
Ingrediente Activo	50
Lactosa cristalina	60
Celulosa microcristalina	34
Talco	5
Estearato magnésico	1
Peso de la cápsula llena	150

El ingrediente activo con un tamaño de partícula apropiado, la lactosa cristalina y la celulosa microcristalina se mezclaron homogéneamente uno con el otro, se tamizaron y después se adjuntaron el talco y el estarato magnésico. La mezcla final se encapsuló en cápsulas de gelatina duras del tamaño apropiado.

Reivindicaciones

1. Compuestos de fórmula general



I

en donde

X es un enlace simple o un grupo etinodiilo; y en donde

en caso de que X sea un enlace simple,

R^1 es hidrógeno,

ciano,

halógeno,

alquilo inferior,

alcoxilo inferior,

fluoro-alquilo inferior,

fluoro-alcoxilo inferior,

pirrol-1-ilo, o

fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo inferior o fluoro-alquilo inferior;

o en caso de que X sea un grupo etinodiilo,

R^1 es fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo inferior o fluoro-alquilo inferior;

y en donde

R^2 es hidrógeno,

alquilo inferior,

alquenilo inferior,

alcoxilo inferior,

halógeno,

-NR'R'',

pirrolidin-1-ilo,

piperidin-1-ilo,

morfolina-4-ilo,

fluoro-alquilo inferior,

fluoro-alcoxilo inferior, o

alcoxilo inferior-(etoxi)$_m$;

m es 1, 2, 3 ó 4;

R' es hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo;

R'' es hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo;

Y es -CH= o =N-;

R^3 es un heterociclo aromático de seis miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno o un piridina-N-óxido, cuyos anillos están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior-alquilamino inferior, hidroxilo inferior-alquilamino inferior, -$(CH_2)_n$-C(O)-OR'', -$(CH_2)_n$-C(O)-NR'R'', -$(CH_2)_n$-SO_2-NR'R'', -$(CH_2)_n$-C(NH_2)=NR'', hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por flúoro, -NR'R'', hidroxilo, alcoxilo inferior, pirrolidin-1-ilo,

azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo,

en donde R' y R'' tienen el significado especificado anteriormente;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

2. Compuestos de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1,

en donde

X es un enlace simple o un grupo etinodiilo; y en donde

en caso de que X sea un enlace simple,

R^1 es hidrógeno,

ciano,

halógeno,

alquilo inferior,

alcoxilo inferior,

fluoro-alquilo inferior,

fluoro-alcoxilo inferior,

pirrol-1-ilo, o

fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo inferior o fluoro-alquilo inferior;

o en el caso de que X sea un grupo etinodiilo,

R^1 es fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo inferior o fluoro-alquilo inferior;

y en donde

R^2 es hidrógeno,
alquilo inferior,
alcoxilo inferior,
halógeno,
-NR'R'',
pirrolidin-1-ilo,
piperidin-1-ilo,
morfolina-4-ilo,
fluoro-alquilo inferior,
fluoro-alcoxilo inferior, o
alcoxilo inferior-$(etoxi)_m$;

m es 1, 2, 3 ó 4;

R' es hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo;

R'' es hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo;

Y es -CH= o =N-;

R^3 es un heterociclo aromático de seis miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, que esta sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, $-(CH_2)_n$-C(O)-OR'', $-(CH_2)_n$-C(O)-NR'R'', $-(CH_2)_n$-SO_2-NR'R'', $-(CH_2)_n$-$C(NH_2)$=NR'', hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, -NR'R'', hidroxilo, alcoxilo inferior, ciano o carbamoiloxilo; en donde R' y R'' tienen el significado especificado anteriormente;

n es 0, 1, 2, 3 ó 4;

y sus sales de adición farmacéuticamente aceptables.

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

4. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, en donde Y es -CH=.

5. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^3 es piridilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior-alquilamino inferior, hidroxilo inferior-alquilamino inferior, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, $-NR'R''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, y R' y R'' son independientemente seleccionados uno del otro de hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo.

6. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^1 es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior o fluoro-alquilo inferior.

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^1 es hidrógeno o alquilo inferior.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en 8-metil-4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-trifluorometil-1,3-

dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-metil-7-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

9. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^1 es halógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, cuyo compuesto se selecciona a partir del grupo consistente en
7,8-dicloro-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7,8-dicloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-7-metil-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-4-[3-(6-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-4-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-7-metil-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7,8-dicloro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-fluoro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-cloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y
7,8-dicloro-4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

11. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en donde R^1 es trifluorometilo.

12. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en
7-dimetilamino-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-dimetilamino-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-3-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-etoxi-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-4-il-fenil)-7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,

7-metil-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
8-metil-4-(3-piridin-4-il-fenil)-7-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-cloro-4-(3-piridin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidroxi-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-etoxi-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo[b][1,4] diazepin-2-ona,
7-metil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil-8- trifluorometil-1,3-dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-dimetilamino-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-cloro-4- [3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]- 7-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b][1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etoxi-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(2-etil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidrobenzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
4-[3-(6-ciclopropil-piridin-3-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo [b] [1,4] diazepin-2-ona,
7-metil-4- (3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1-3-

dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-metoxi-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-etoxi-4-(3-piridin-3-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-ciclopropilmetoxi-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-etil-4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-[3-(2,6-dimetil-piridin-4-il)-fenil]-7-etil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
4-[3-(2-etil-6-metil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y
4-[3-(2-hidroximetil-piridin-4-il)-fenil]-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

13. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, en donde R^1 es pirrol-1-ilo o fenilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, alquilo inferior o fluoro-alquilo inferior.

14. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en
8-(2-fluoro-fenil)-4-[3-(2-metil-piridin-3-il)-fenil]-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-(2-fluoro-fenil)-4-(3-piridin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-(2-fluoro-fenil)-4-(3-piridin-3-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y

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

15. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 5, n donde R^1 es fluoro-alcoxilo inferior.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, cuyo compuesto es
4-[3-(2-metil-piridin-4-il)-fenil]-8-trifluorometoxi-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

17. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^3 es pirazinilo, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados a partir del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior-alquilamino inferior, hidroxilo inferior-alquilamino inferior, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, -NR'R'', hidroxilo, alcoxilo inferior, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, y R' y R'' son independientemente seleccionados uno del otro de hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en
8-cloro-7-metil-4-(3-pirazin-2-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-metil-4-(3-pirazin-2-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-

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

19. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 4, en donde R^3 es pirimidinilo o piridazinilo, que están sin sustituir o sustituidos por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior-alquilamino inferior, hidroxilo inferior-alquilamino inferior, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, -NR'R'', hidroxilo, alcoxilo inferior, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, cian o carbamoiloxilo, y R' y R'' son independientemente seleccionados uno del otro de hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo.

20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en
8-cloro-7-metil-4-(3-piridazin-4-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
7-metil-4-(3-piridazin-4-il-fenil)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona,
8-(2-fluoro-fenil)-4-(3-pirimidin-5-il-fenil)-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y
4-[3-(6-metil-pirimidin-4-il)-fenil]-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona

21. Compuestos de acuerd con la reivindicación 4, en donde R^3 es piridina-N-óxido, que está sin sustituir o sustituido por uno o dos sustituyentes seleccionados del grupo consistente en halógeno, fluoro-alquilo inferior, fluoro-alcoxilo inferior, ciano, amino, alquilamino inferior, alcoxilo inferior-alquilamino inferior, hidroxilo inferior-alquilamino inferior, $-(CH_2)_n-C(O)-OR''$, $-(CH_2)_n-C(O)-NR'R''$, $-(CH_2)_n-SO_2-NR'R''$, $-(CH_2)_n-C(NH_2)=NR''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, tioalquilo inferior, C_3-C_6-cicloalquilo y alquilo inferior, que está opcionalmente sustituido por fluoro, $-NR'R''$, hidroxilo, alcoxilo inferior, pirrolidin-1-ilo, azetidin-1-ilo, ciano o carbamoiloxilo, y R' y R'' se seleccionan independientemente uno del otro de hidrógeno, alquilo inferior o C_3-C_6-cicloalquilo.

22. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 3, en donde Y es -N=.

23. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 22, cuyo compuesto se selecciona del grupo consistente en
4-[2,3']bipiridinil-4-il-7-metil-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona, y
7-metil-4-(2'-metil-[2,4']bipiridinil-4-il)-8-trifluorometil-1,3-dihidro-benzo[b][1,4]diazepin-2-ona.

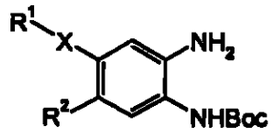
24. Un medicamento que contiene uno o más compuestos de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 y excipientes farmacéuticamente aceptables.

25. Un medicamento de acuerdo con la reivindicación 24 para el tratamiento o prevención de trastornos neurológicos

crónicos y/o agudos incluyendo psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, trastornos cognitivos y déficits de memoria.

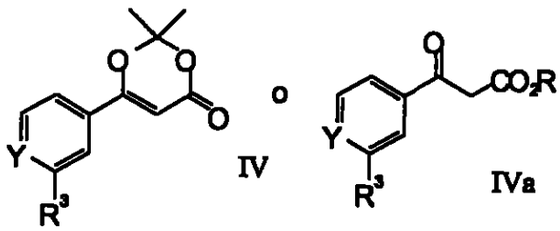
26. Un proceso para la preparación de compuestos de fórmula I tal como se definen en la reivindicación 1, cuyo proceso comprende

reaccionar un compuesto de fórmula II



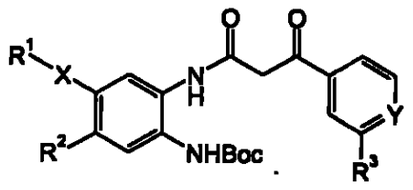
II

con un compuesto de fórmula



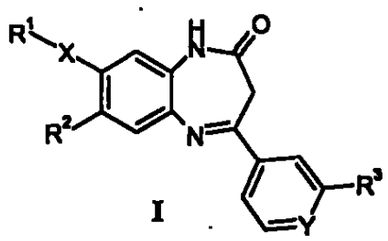
IV o IVa

en donde R es etilo o butilo, para dar un compuesto de fórmula III



III

que a continuación se somete a la desprotección del grupo amino y ciclación, para obtener un compuesto de fórmula



I

en donde R^1, R^2, R^3, X e Y son tal como se describen anteriormente,

y, si se desea,

se puede convertir el compuesto obtenido en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

27. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, siempre que se prepare mediante un proceso tal como se reivindica en la reivindicación 26 o mediante un método equivalente.

28. Compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para el tratamiento o prevención de enfermedades.

F. Hoffmann
Case: 21098

560

TRADUCCION OFICIAL No. 10279

de un documento escrito en Alemán, efectuada por Luz Arriaga de Herber, resolución del Ministerio de Justicia 599 del 6 de marzo 1978.-.-

---

Traducción de la apostilla en alemán que se encuentra a continuación de una declaración expedida en idioma inglés bajo el No. 2002/485 por el notario Peter Kuster, el 18.11.2002, en Basilea, Suiza, sobre la autenticidad de la copia de un documento de Cesión, caso 21098, escrito en inglés, presentado a él por la F. Hoffmann-La Roche AG

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea) 6. el 21 de noviembre 2002

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

8. bajo el No 9547/18047

9. Sello
Cancillería de Estado
de Basel-Stadt (Ciudad de Basilea)

10. Firma
Fdo.: firma ilegible
Hanna Lauener

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

Bogotá, 15 de julio de 2004.

C 1287

LUZ ARRIAGA DE HERBER
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
Resolución No.599 Minjusticia

SON

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

741783
Luz Amaya
COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 JUL 21 A 11 04
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D C.

F. Hoffmann
exp: 21098

801

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-07-19-359 de un documento escrito en Inglés/Alemán, de la cual para efectos del presente lleva el sello personal de **Martha Lucia Arciniegas M.**, Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del Ministerio de Justicia.

Caso 21098

Declaración

Yo, el suscrito Notario Público de Basilea/ Suiza, en virtud del presente declaro que la copia anexa intitulada "Cesión" es una copia auténtica del documento original presentada a mi por :

F. Hoffmann-La Roche AG

de Basilea/ Suiza.

Basilea, Suiza, este día 18-11-2002 (decimoctavo día del año dos mil dos)

(firma ilegible)

Dr. Peter Kuster

Abogado y Notario

Peterskirchplatz 12

Postfach

CH-4001- Basilea

Leg. Prot. 2002 No. 485

Hay un sello de la Ciudad de Basilea

505

Caso 21058

CESION

Yo/Nosotros,

Geo **Adam**, Químico, ciudadano Alemán

8 Untere Staltenstrasse

D-79650 Schopfheim, Alemania

Erwin **Goetschi**, Químico, ciudadano Suizo

23 Landhofweg

CH-4153, Reinach, Suiza

Juerguen **Wichmann**, Químico, ciudadano Alemán

32 Im Wolfischbuehl

D.-79585 Steinen, Alemania

Thomas Johannes Woltering, Quimico ciudadano Alemán

13 Riedlistrasse

D-79576 Weil am Rhein, Alemania

SB

CEDENTE (S), por el presente declaro/amos que soy/somos el/los inventor/es único/conjuntos de la invención llamada:

Derivados de Dihidrobenzodiazepin-2-ona

para el tratamiento de desórdenes neurológicos

para la cual la primera solicitud(es) fue registrada así:

País/países	:	**Europa**
Número de registro	:	**02002012.9**
Fecha de registro	:	Febrero 6, 2002

y que por una causa contractual adecuada, el recibo y suficiencia de la cual se reconoce por el presente, yo/nosotros hemos vendido, cedido y transferido todos los derechos y títulos a y de dicha invención y de dicha solicitud(es) en todos los países del mundo al CESIONARIO:

F. Hoffmann-La Roche AG

124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basilea (Suiza)

La presente cesión es para, pero no se limita a los siguientes países:
Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, Colombia, República Checa, Dinamarca, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Irlanda, Israel, Italia, Japón, Kazakhstán, Corea, Luxemburgo, México, Mónaco, Países Bajos,

SOT

Nueva Zelanda, Noruega, Pakistán, República Popular China, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Arabia Saudita, Sur Africa, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte, Ucrania, Uruguay, Estados Unidos, Venezuela.

En virtud de esta cesión dicho CESIONARIO tiene pleno derecho a solicitar y obtener en su propio nombre o en cualquier otro nombre y para sus propios fines y cuenta PATENTE DE INVENCION en todo el mundo, especialmente en los países anteriormente mencionados, y por lo tanto a reivindicar el derecho de prioridad de la primera solicitud registrada en el país (países) anteriormente mencionado de acuerdo con las convenciones internacionales.

Firmas al dorso de la página

Se requiere Legalización

Firmado en Basilea, Suiza, a los 20 días de Marzo del 2002

por

Geo Adam	Erwin Goetschi
Juergen Wichmann	Thomas Johannes Woltering

Legalización

Nosotros certificamos que las firmas precedentes (empleados de F. Hoffmann-La Roche AG) quienes comparecieron personalmente son autenticas.

Dado en Basilea, Suiza, el 3 de Abril 2002

No. 4 ´641

Estado del Cantón de Basel-Stadt

(fdo)

Heidi Fischer

Esta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias

Martha Lucia Arciniegas

MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

21043 SI
Hoffmann
506

F. Hoffmann.
Case 21098

Colombia

Declaration

I, the undersigned Notary public of Basle/Switzerland, herewith declare that the annexed copy entitled 'Assignment' is a true copy of the original document which has been presented to me by

F. Hoffmann-La Roche AG

of Basle/Switzerland.

Basel-Stadt this 18-11-2002 (eighteenth day of November two thousand and two)

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel

Leg. Prot. 2ter No. 485

APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Land: Schweiz (Suisse)
Diese öffentliche Urkunde
2. ist unterschrieben von Dr. iur. P. Kuster
3. in seiner Eigenschaft als Advokat
4. sie ist versehen mit dem Siegel/Stempel des (der) Gemeindes

Bestätigt
5. in Basel (Bâle) 21. Nov. 2002
6. durch die Staatskanzlei des Kantons Basel-Stadt
8. unter Nr. 9547/18047
9. Siegel/Stempel
10. Unterschrift: Hanna Lauener

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

510

507

Assignment

I/WE, the undersigned

Geo Adam, chemist, a German citizen
8 Untere Staltenstrasse
D-79650 Schopfheim, Germany

Erwin Goetschi, chemist, a Swiss citizen
23 Landhofweg
CH-4153 Reinach, Switzerland

Juergen Wichmann, chemist, a German citizen
32 Im Wolfischbuehl
D-79585 Steinen, Germany

Thomas Johannes Woltering, chemist, a German citizen
13 Riedlistrasse
D-79576 Weil am Rhein, Germany

ASSIGNOR(S), herewith declare that I am/we are the sole/joint inventor(s) of the invention entitled:

* ~~Dihydro-benzo[b][1,4]diazepin-2-one derivatives~~

for which the first application(s) was (were) filed as follows:

Country/countries	:	Europe
Filing date(s)	:	02002012.9
Filing number(s)	:	February 6, 2002

and that for good and valuable consideration, the receipt and sufficiency of which is hereby acknowledged, I/WE have sold, assigned and transferred all rights and title to and from the said invention and from the said application(s) in all countries of the world to the ASSIGNEE:

F. Hoffmann-La Roche AG
124 Grenzacherstrasse, CH-4070 Basle (Switzerland)

The present assignment is for, but is not limited to the following countries:

Argentina, Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, Chile, Colombia, Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Israel, Italy, Japan, Kazakhstan, Korea, Luxembourg, Mexico, Monaco, Netherlands, New Zealand, Norway, Pakistan, People's Republic of China, Philippines, Poland, Portugal, Russia, Saudi Arabia, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, Taiwan, Turkey, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, Ukraine, Uruguay, U.S.A., Venezuela.

By virtue of this assignment the said ASSIGNEE is fully entitled to apply for and obtain in their own name or in any other name and for their own purposes and account LETTERS PATENT in the whole world, especially in the above-named countries, and to claim therefor the right of priority of the first filed application(s) in the above-named country (countries) in accordance with international conventions.

* Dihydrobenzodiazepin-2-one derivatives for the treatment of Neurological disorders

Legalization required

511

Signed at Basle, Switzerland, this 20th day of March, 2002
by

Geo Adam

Erwin Goetschi

Juergen Wichmann

Thomas Johannes Woltering

Legalization

We hereby certify that the signature of the above named

Geo Adam, Erwin Goetschi, Juergen Wichmann,
Thomas Johannes Woltering
all chemists

in the employ of F. Hoffmann-La Roche AG, who is/are personally known to us, is genuine.

Basle, Switzerland – 3. ... 2002

No. 4'64

Heidi Fischer

STATE CHANCERY * BASLE-CITY *

... Chancery of the
... of Basle-City

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 04075116 00000000 Folios: 511
Fecha (AMD): 2004-06-03 16:57:55
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

508

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]1
- Descripción de la invención [X]58
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]2

COMPLETA [X] 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

509

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

2020
Bogotá, D.C.,

FOLIO 513

Doctor(a):
ALICIA LLOREDA RICAURTE
Apoderado
F. HOFFMANN LA ROCHE AG

REFERENCIA:	Radicación N°	04-75116
	Solicitud internacional	PCT/EP03/00859
	Fecha inicio fase nacional	06/09/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio N°	1422
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 09 SET. 2004

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

202059