



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 402**

51 Int. Cl.:
C07D 401/04 (2006.01) **C07D 409/14** (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) **A61K 31/5513** (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05812067 .6**
96 Fecha de presentación : **18.10.2005**
97 Número de publicación de la solicitud: **1812112**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **01.08.2007**

54 Título: **Derivados de benzodiazepina como inhibidores de ROCK cinasas.**

30 Prioridad: **19.10.2004 US 620189 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.10.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.10.2011

73 Titular/es: **GLAXOSMITHKLINE L.L.C.**
One Franklin Plaza 200 North 16th Street
Philadelphia, Pennsylvania 19102, US

72 Inventor/es: **Alberti, Michael, John y**
Jung, David, Kendall

74 Agente: **Martín Santos, Victoria Sofía**

ES 2 365 402 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de benzodiazepina como inhibidores de rock cinasas.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a derivados de dihidrobenzodiazepina y a composiciones y medicamentos que contienen los mismos, así como procedimientos para la preparación y el uso de tales compuestos, composiciones y medicamentos. Tales derivados de dihidrobenzodiazepina son de un beneficio terapéutico potencial en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad inapropiada de tirosina y/o serina/treonina cinasa, en particular de ROCK cinasas.

Antecedentes de la invención

10 Una gran familia de enzimas importante es la familia de enzimas proteínas cinasas. Actualmente, existen aproximadamente 500 proteínas cinasas diferentes conocidas. Las proteínas cinasas sirven para catalizar la fosforilación de una cadena lateral de aminoácidos en distintas proteínas por la transferencia del γ -fosfato del complejo ATP-Mg²⁺ a dicha cadena lateral de aminoácidos. Estas enzimas controlan la mayoría de los procesos de señalización dentro de las células, gobernando de este modo la función celular, el crecimiento, la diferenciación y la destrucción (apoptosis) a través de la fosforilación reversible de los grupos de hidroxilo de los residuos de serina, treonina y tirosina en las proteínas. Los estudios han demostrado que las proteínas cinasas son reguladores clave de muchas funciones celulares, incluyendo la transducción de señales, la regulación transcripcional, la motilidad celular y la división celular. También se ha demostrado que varios oncogenes codifican las proteínas cinasas, lo que indica que las cinasas desempeñan un papel en la oncogénesis. Estos procesos están altamente regulados, a menudo por rutas interconectadas complejas en las que cada propia cinasa se regulará por una o más cinasas. En consecuencia, la actividad de proteínas cinasas aberrante o inadecuada puede contribuir al aumento de los estados de la enfermedad asociados con tal actividad de cinasas aberrante. Debido a su relevancia, variedad y ubicuidad fisiológicas, las proteínas cinasas se han convertido en una de las familias de enzimas más importantes y ampliamente estudiadas en la investigación bioquímica y médica.

25 La familia de enzimas proteínas cinasas normalmente se clasifica en dos subfamilias principales: proteínas tirosina cinasas y proteínas serina/treonina cinasas, basándose en el residuo aminoácido que fosforilan. Las serina/treonina cinasas (PSTK), incluyen proteínas cinasas dependientes de AMP cíclico y GMP cíclico, proteína cinasa dependiente de fosfolípido, proteínas cinasas dependientes de calcio y calmodulina, caseína cinasas, proteínas cinasas del ciclo de división celular y otras. Estas cinasas normalmente son citoplásmicas o están asociadas con las fracciones particuladas de células, posiblemente anclando proteínas. La actividad de proteínas cinasas serina/treonina aberrante se ha implicado o es sospechosa de varias patologías tales como artritis reumatoide, psoriasis, shock séptico, pérdida ósea, muchos cánceres y otras enfermedades proliferativas. En consecuencia, las serina/treonina cinasas y las rutas de transducción de señales de las que son parte, son objetivos importantes para el diseño de fármacos. Las tirosina cinasas fosforilan residuos de tirosina. Las tirosina cinasas desempeñan un papel igualmente importante en la regulación celular. Estas cinasas incluyen diversos receptores para moléculas tales como factores de crecimiento y hormonas, incluyendo el receptor del factor de crecimiento epidérmico, el receptor de insulina, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas y otros. Los estudios han indicado que muchas tirosina cinasas son proteínas transmembrana con sus dominios del receptor situados en el exterior de la célula y sus dominios cinasa en el interior. También está en marcha mucho trabajo para identificar los moduladores de tirosina cinasas.

45 Un sistema principal de transducción de señales utilizado por las células es la ruta de realización RhoA. RhoA es una pequeña proteína de unión a GTP que se puede activar por varios estímulos extracelulares tales como factor de crecimiento, hormonas, estrés mecánico, cambio osmótico así como la concentración alta de metabolito como glucosa. La activación de RhoA implica la unión a GTP, la alteración de la conformación, la modificación post-traduccional (geranilgeranilización y farnesilación) y la activación de su actividad GTPasa intrínseca. RhoA activada puede interactuar con varias proteínas efectoras incluyendo ROCK y transmitir señales en el citoplasma celular y en el núcleo.

50 ROCK1 y 2 constituyen una familia de cinasas que se pueden activar por el complejo RhoA-GTP por medio de asociación física. Las ROCK activadas fosforilan varios sustratos y desempeñan papeles importantes en funciones celulares esenciales. Los sustratos para ROCK incluyen una subunidad de unión a miosina de fosfatasa de la cadena ligera de miosina (MBS, también denominada MYPT1), aducina, moesina, cadena ligera de miosina (MLC), LIM cinasa, así como factor de transcripción de FHL. La fosforilación de estos sustratos modula la actividad biológica de las proteínas y, por tanto proporcionan un medio para alterar la respuesta celular a estímulos externos. Un ejemplo bien documentado es la participación de ROCK en la contracción del músculo liso. Tras la estimulación con fenilefrina, el músculo liso de los vasos sanguíneos se contrae. Los estudios han demostrado que la fenilefrina estimula los receptores β -adrenérgicos y conduce a la activación de RhoA. RhoA activada estimula a su vez la actividad cinasa de ROCK1 y que a su vez fosforila MBS. Esta fosforilación inhibe la actividad enzimática de fosfatasa de la cadena ligera de miosina e incrementa la fosforilación de la propia cadena ligera de miosina por una

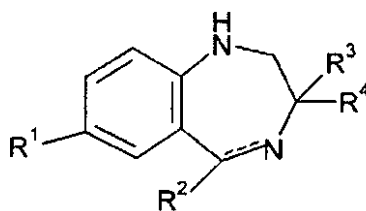
cinasa de la cadena ligera de miosina dependiente de calcio (MLCK) y en consecuencia incrementa la contractilidad del haz de miosina-actina, lo que conduce a la contracción del músculo liso. Este fenómeno a veces también se denomina sensibilización al calcio. Además de la contracción del músculo liso, también se ha demostrado que las ROCK están implicadas en funciones celulares incluyendo apoptosis, migración celular, activación transcripcional, fibrosis, citocinesis, inflamación y proliferación celular. Además, en las neuronas, ROCK desempeña un papel crítico en la inhibición del crecimiento axonal por factores inhibidores asociados a mielina tales como glucoproteína asociada a mielina (MAG). La actividad de ROCK también media en el colapso de los conos de crecimiento en el desarrollo de neuronas. Se cree que ambos procesos están mediados por fosforilación de sustratos inducida por ROCK tales como LIM cinasa y fosfatasa de la cadena ligera de miosina, dando como resultado un incremento en la contractilidad del sistema actina-miosina neuronal.

Se han sugerido inhibidores de ROCK para su uso en los tratamientos de una variedad de enfermedades. Éstas incluyen enfermedades cardiovasculares, tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca crónica y congestiva, hipertrofia cardíaca, restenosis, insuficiencia renal crónica y aterosclerosis. Además, debido a sus propiedades de relajación muscular, también es adecuado para el asma, disfunciones eréctiles masculinas, disfunciones sexuales femeninas y síndrome de vejiga hiperactiva. Se ha demostrado que los inhibidores de ROCK poseen propiedades antiinflamatorias. Por lo tanto, se pueden usar como tratamiento para enfermedades neuroinflamatorias, tales como ictus, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y dolor inflamatorio, así como otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, síndrome de colon irritable, enfermedad inflamatoria intestinal. Además, basándose en sus efectos de inducción del crecimiento de neuritas, los inhibidores de ROCK podrían ser fármacos útiles para la regeneración neuronal, induciendo un nuevo crecimiento axonal y el cableado axonal entre las lesiones dentro del SNC. Por lo tanto, los inhibidores de ROCK son útiles para el tratamiento regenerativo (recuperación) de trastornos del SNC, tales como daño de la médula espinal, lesión neuronal aguda (ictus, lesión cerebral traumática), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos. Puesto que los inhibidores de ROCK reducen la proliferación celular y la migración celular, podrían ser útiles para tratar cáncer y metástasis tumoral. Además, existen indicios de que inhibidores de ROCK suprimen el reordenamiento citoesquelético sobre la invasión de virus, por tanto, también tienen un valor terapéutico potencial en aplicaciones antivíricas y antibacterianas. Los inhibidores de ROCK también son útiles para el tratamiento de resistencia a la insulina y diabetes.

Los presentes inventores han descubierto compuestos de dihidrobenzodiazepina novedosos, que son inhibidores de la actividad de ROCK. Por lo tanto, tales derivados son de un beneficio terapéutico potencial en el tratamiento de trastornos asociados con una actividad de ROCK inapropiada.

Sumario de la invención

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

35 en la que

la línea de puntos representa un enlace o que el enlace está ausente;

R¹ representa pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo opcionalmente sustituido por NH₂, o indazolilo;

R² representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, CN, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, NO₂, y halógeno; o un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N o S opcionalmente sustituido por un grupo heteroarilo de 5 miembros;

R³ y R⁴ independientemente representan H o alquilo C₁₋₆;

o una sal, o un solvato, del mismo.

En un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal, o un solvato, del mismo para su uso en tratamiento.

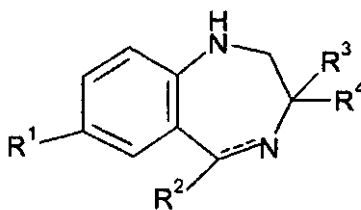
5 En un tercer aspecto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I), o una sal, o un solvato, del mismo para su uso en tratar un trastorno en un mamífero, mediándose dicho trastorno por una actividad de ROCK inapropiada.

En un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, o un solvato, del mismo y uno o más de vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

10 En un quinto aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno en un mamífero, mediándose dicho trastorno por una actividad de ROCK inapropiada, que comprende: administrar a dicho mamífero un compuesto de fórmula (I) o una sal, o un solvato, del mismo.

En un sexto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal, o un solvato, del mismo en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por una actividad de ROCK inapropiada.

15 En un séptimo aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I):



(I)

en la que

la línea de puntos representa un enlace o que el enlace está ausente;

20 R¹ representa pirazolilo, piridinilo opcionalmente sustituido por halo, pirimidinilo opcionalmente sustituido por NH₂, o indazolilo;

R² representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, CN, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, NO₂, y halógeno; o un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N o S opcionalmente sustituido por un grupo heteroarilo de 5 miembros;

R³ y R⁴ independientemente representan H o alquilo C₁₋₆;

25 o una sal, o un solvato, del mismo.

Descripción detallada de la invención

30 Como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" significa esa cantidad de fármaco o agente farmacéutico que provocará la respuesta biológica o médica de un tejido, sistema, animal o ser humano que busca, por ejemplo, el investigador o médico. Además, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" significa cualquier cantidad que, en comparación con un correspondiente sujeto que no ha recibido tal cantidad, da como resultado una mejora en el tratamiento, la cicatrización, la prevención, o una mejora de una enfermedad, trastorno, o efecto adverso, o una disminución en la velocidad de avance de una enfermedad o trastorno. El término también incluye dentro de su alcance, cantidades eficaces para potenciar la función fisiológica normal.

35 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por tanto, como se usa en el presente documento, los términos "alquilo C₁₋₃" y "alquilo C₁₋₆" se refieren a un grupo alquilo, como se define anteriormente, que contiene al menos 1, y a lo sumo 3 ó 6 átomos de carbono, respectivamente. Ejemplos de tales grupos alquilo de cadena lineal o ramificada útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, isobutilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo y n-hexilo.

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" se refiere a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I), y el término "halo" se refiere a los radicales halógeno: fluoro (-F), cloro (-Cl), bromo (-Br) y yodo (-I).

5 Como se usa en el presente documento, el término "alquilo C₁-C₆" se refiere un grupo alquilo como se define anteriormente que contiene al menos 1, y a lo sumo 6 átomos de carbono respectivamente sustituidos con al menos un grupo halo, siendo halo como se define en el presente documento. Ejemplos de tales grupos haloalquilo de cadena lineal o ramificada útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, isopropilo, isobutilo y n-butilo sustituidos independientemente con uno o más halos, por ejemplo, fluoro, cloro, bromo y yodo.

10 Como se usa en el presente documento, el término "heteroarilo" se refiere a un anillo monocíclico aromático, que tiene el número especificado de átomos de anillo y que contiene 1 o más heteroátomos como se especifica o bien seleccionados de O, N o S. Ejemplos de grupos "heteroarilo" usados en el presente documento incluyen furanilo, tiofenilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo.

15 Como se usa en el presente documento, el término "alcoxi" se refiere al grupo R_aO-, en el que R_a es alquilo como se define anteriormente y los términos "alcoxi C₁-C₃" y "alcoxi C₁-C₆" se refieren a un grupo alcoxi, como se define en el presente documento, en el que el resto alquilo contiene al menos 1, y a lo sumo 3 ó 6 átomos de carbono. Grupos "alcoxi C₁-C₃" y "alcoxi C₁-C₆" ejemplares útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi y t-butoxi.

20 Como se usa en el presente documento, el término "haloalcoxi" se refiere al grupo R_aO-, en el que R_a es haloalquilo como se define anteriormente y el término "haloalcoxi C₁-C₆" se refiere a un grupo haloalcoxi como se define en el presente documento, en el que el resto haloalquilo contiene al menos 1, y a lo sumo 6 átomos de carbono. Grupos haloalcoxi C₁-C₆ ejemplares útiles en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, trifluorometoxi.

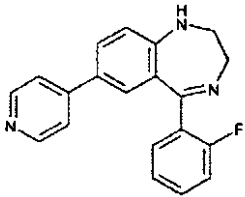
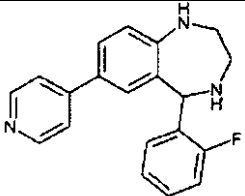
En una realización R³ y R⁴ ambos representan H.

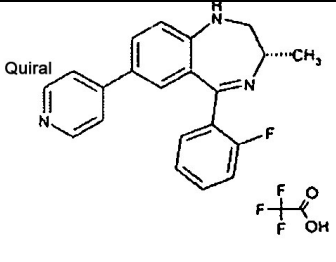
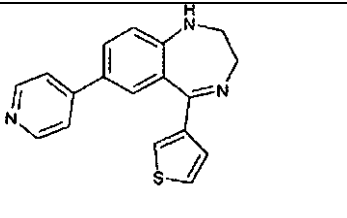
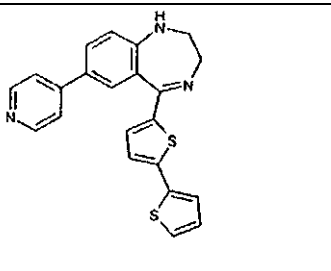
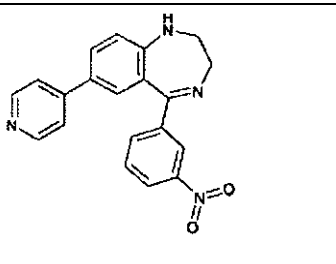
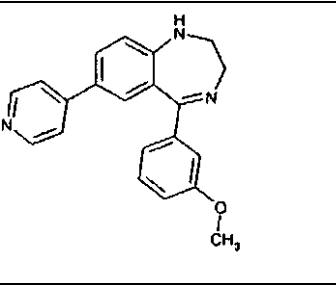
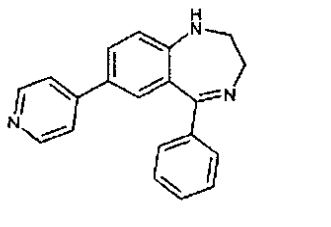
En una realización, R¹ es piridinilo. En otra realización, R¹ es piridinilo sustituido con halo. En una realización, R¹ es piridinilo sustituido con halo.

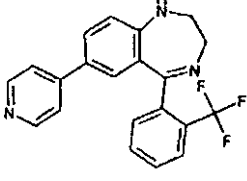
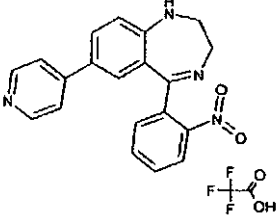
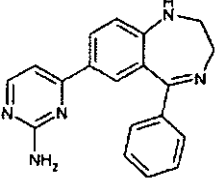
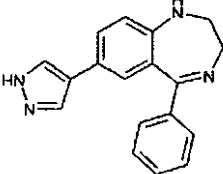
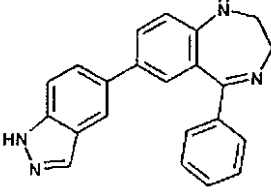
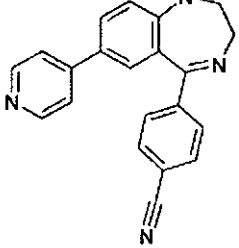
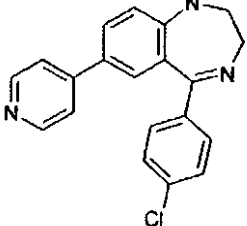
25 En una realización, R² es fenilo (opcionalmente sustituido con halógeno, CN, CF₃, OCH₃, NO₂) o tiofenilo (opcionalmente sustituido con tiofeno).

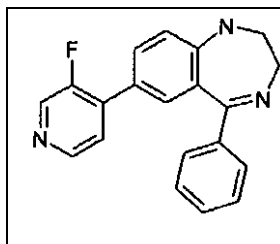
Ha de entenderse que la presente invención incluye todas las combinaciones de las realizaciones descritas anteriormente.

30 Los ejemplos específicos de compuestos de la presente invención incluyen los siguientes o sales, o un solvato, de los mismos:

Estructura	Nombre
	5-(2-fluorofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	5-(2-fluorofenil)-7-(4-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina

	(3S)-5-(2-fluorofenil)-3-metil-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	7-(4-piridinil)-5-(3-tienil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	5-(2,2'-bitien-5-il)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	5-(3-nitrofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	5-[3-(metiloxi)fenil]-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	5-fenil-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

	7-(4-piridinil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	5-(2-nitrofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	-(5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-7-il)-2-pirimidinamina
	5-fenil-7-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	
	4-[7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-5-il]benzotrilo
	5-(4-clorofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina



7-(3-fluoropiridin-4-il)-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

Como se usa en el presente documento, "un compuesto de la invención" significa un compuesto de fórmula (I) o una sal, o un solvato, del mismo.

Como se usa en el presente documento, el término "opcionalmente" significa que el/los evento(s) descrito(s) posteriormente se pueden producir o no, e incluye tanto un evento(s), que se produce(n), como eventos que no se producen.

Los solvatos de los compuestos de la invención están incluidos en el alcance de la invención. Como se usa en el presente documento, el término "solvato" se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (en esta invención, un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo) y un disolvente. Tales disolventes para el propósito de la invención no pueden interferir con la actividad biológica del soluto. Ejemplos de disolventes adecuados incluyen, pero no se limitan a, agua, metanol, etanol y ácido acético. Preferentemente, el disolvente usado es un disolvente farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de disolventes farmacéuticamente adecuados incluyen, sin limitación, agua, etanol y ácido acético. Lo más preferentemente, el disolvente usado es agua.

Como se usa en el presente documento, el término "sustituido" se refiere a la sustitución con con el sustituyente o los sustituyentes nombrados, permitiéndose múltiples grados de sustitución, a menos que se establezca de otro modo.

Las sales de los compuestos de la invención también están incluidas en el alcance de la invención. Normalmente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Las sales incluidas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a sales no tóxicas de los compuestos de esta invención. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden comprender sales de adición de ácido derivadas de un nitrógeno en un sustituyente en el compuesto de fórmula (I). Las sales representativas incluyen las siguientes sales: acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitartrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glucilarsanilato, hexilresoreinato, hidrabamina, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilbromuro, metilnitrito, metilsulfato, maleato de monopotasio, mucato napsilato, nitrato, N-metilglucamina, oxalato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfateldifosfato, poligalacturonato, potasio, salicilato, sodio, estearato, subacetato, succinato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato, trietioduro, trimetilamonio y valerato. Otras sales, que no son farmacéuticamente aceptables, pueden ser útiles en la preparación de compuestos de esta invención y éstas forman un aspecto adicional de la invención.

El potencial de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la actividad cinasa se puede demostrar, por ejemplo, por su actividad para inhibir ROCK 1 cinasa en el ensayo descrito a continuación. En consecuencia, los compuestos de fórmula (I) son de un beneficio terapéutico potencial en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad inapropiada de tirosina y/o serina/treonina cinasa, en particular de ROCK cinasas (de manera adecuada de ROCK-1 cinasa). Ejemplos de estados de enfermedad en los que los compuestos de la invención tienen efectos terapéuticos potencialmente beneficiosos incluyen enfermedades cardiovasculares, tales como hipertensión, e insuficiencia cardíaca crónica y congestiva, hipertrofia cardíaca, restenosis, insuficiencia renal crónica y aterosclerosis. Además, debido a sus propiedades de relajación muscular, también es adecuado para el asma, disfunciones eréctiles masculinas, disfunciones sexuales femeninas y síndrome de vejiga hiperactiva. Se ha demostrado que los inhibidores de ROCK poseen propiedades antiinflamatorias. Por lo tanto, se pueden usar como tratamiento para enfermedades neuroinflamatorias, tales como ictus, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica y dolor inflamatorio, así como otras enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, síndrome de colon irritable, enfermedad inflamatoria intestinal. Además, basándose en sus efectos de inducción del crecimiento de neuritas, los inhibidores de ROCK podrían ser fármacos útiles para la regeneración neuronal, induciendo un nuevo crecimiento axonal y el cableado axonal entre las lesiones dentro del SNC. Por lo tanto, los inhibidores de ROCK son útiles para el tratamiento regenerativo (recuperación) de trastornos del SNC, tales como daño de la médula espinal, lesión neuronal aguda (ictus, lesión cerebral traumática), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos. Puesto que los inhibidores de ROCK reducen la proliferación celular y la migración celular, podrían ser útiles para tratar cáncer y metástasis tumoral. Además, existen indicios de que inhibidores de ROCK suprimen el reordenamiento citoesquelético sobre la invasión de virus, por tanto, también tienen un valor terapéutico potencial en aplicaciones antivirales y antibacterianas. Los inhibidores de ROCK también son útiles para el tratamiento de resistencia a la insulina y diabetes.

Los expertos en la técnica apreciarán que la referencia en el presente documento al tratamiento se extiende a la profilaxis así como al tratamiento de afecciones establecidas.

5 Como se menciona anteriormente, los compuestos de fórmula (I) son útiles en medicina humana o veterinaria, en particular en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad inapropiada de tirosina y/o serina/treonina cinasa, más particularmente la actividad de ROCK.

Por tanto, se proporciona como un aspecto adicional de la invención un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en medicina humana o veterinaria, en particular en el tratamiento de pacientes con actividad inapropiada de tirosina y/o serina/treonina cinasa, más particularmente actividad de ROCK.

10 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con actividad inapropiada de tirosina y/o serina/treonina cinasa, más particularmente actividad de ROCK.

15 En un aspecto adicional o alternativo se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un sujeto humano o animal con actividad inapropiada de tirosina y/o serina/treonina cinasa, más particularmente actividad de ROCK, procedimiento que comprende administrar a dicho sujeto humano o animal un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 Aunque es posible que, para su uso en tratamiento, se puedan administrar cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como sales, o un solvato, del mismo, como producto químico básico, es posible presentar el principio activo como una composición farmacéutica. En consecuencia, la invención proporciona además composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de compuestos de fórmula (I) y sales, o un solvato, de los mismos, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y sales, o un solvato, de los mismos, son como se describen anteriormente. El/Los vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) debe(n) ser aceptable(s) en el sentido de ser compatible(s) con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial(es) para el receptor del/de los mismo(s).

25 De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I), o sales, o un solvato, del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica puede ser para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento.

30 Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitaria que contiene una cantidad predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Esta unidad puede contener, por ejemplo, de 0,5 mg a 1 g, preferentemente de 1 mg a 700 mg, más preferentemente de 5 mg a 100 mg de un compuesto de la fórmula (I), dependiendo de la afección que se va a tratar, la vía de administración y la edad, peso y condición del paciente, o las composiciones farmacéuticas se pueden presentar en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad

35 predeterminada de principio activo por dosis unitaria. Las composiciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se describe anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de las mismas, de un principio activo. Además, tales composiciones farmacéuticas se pueden preparar por cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

40 Las composiciones farmacéuticas se pueden adaptar para su administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por la vía oral (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales composiciones se pueden preparar por cualquier procedimiento conocido en la técnica de farmacia, por ejemplo, asociando el principio activo con el/los vehículo(s) o excipiente(s).

45 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos; polvo o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o batidos; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

50 Por ejemplo, para la administración oral en forma de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo farmacéuticamente activo oral, no tóxico tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan moliendo el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclando con un vehículo farmacéutico molido de forma similar tal como un carbohidrato comestible, como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente un agente saborizante, conservante y colorante.

55 Las cápsulas se fabrican preparando una mezcla de polvo, como se describe anteriormente, y llenando envolturas de gelatina formadas. Se pueden añadir agentes deslizantes y lubricantes tales como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido a la mezcla de polvo antes de la operación de llenado.

También se puede añadir un agente disgregante o solubilizante tal como agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

- Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar agentes aglutinantes, lubricantes, disgregantes adecuados a la mezcla. Aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz y gomas sintéticas tales como acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregadores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla de polvo, granulando o precomprimiendo, añadiendo un lubricante y un disgregante y presionando en forma de comprimidos. Una mezcla de polvo se prepara mezclando el compuesto, adecuadamente molido, con un diluyente o base como se describe anteriormente, y opcionalmente, con un aglutinante tal como carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina, o polivinil pirrolidona, un retardante de solución tal como parafina, un acelerador de resorción tal como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción tal como bentonita, caolín o fosfato de dicalcio. La mezcla de polvo se puede granular humedeciendo con un aglutinante tal como jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y obligando a un cribado. Como alternativa al granulado, la mezcla de polvo se puede pasar a través de una máquina de comprimidos y el resultado son lingotes formados de manera imperfecta rotos en gránulos. Los gránulos se pueden lubricar para prevenir que se peguen al comprimido formando dados por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. Entonces, la mezcla lubricada se comprime en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también se pueden combinar con un vehículo inerte de flujo libre y comprimir en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación y precompresión. Se puede proporcionar un recubrimiento protector claro u opaco que consiste en una capa de sellado de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento abrillantador de cera. Se pueden añadir pigmentos a estos recubrimientos para distinguir diferentes dosificaciones unitarias.
- Se pueden preparar fluidos orales como soluciones, tales como solución, jarabes y elixires en forma unitaria de dosificación de modo que cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Se pueden preparar jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor adecuado, mientras que los elixires se preparan con el uso de un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones se pueden formular dispersando el compuesto en un vehículo no tóxico. También se pueden añadir solubilizantes y emulsionantes tales como alcoholes de isoestearilo etoxilados y éteres de polioxietileno sorbitol, conservantes, aditivo aromático tal como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, y similares.

Cuando sea apropiado, las composiciones unitarias de dosificación para la administración oral se pueden microencapsular. La formulación también se puede preparar para prolongar o sostener la liberación como por ejemplo, recubriendo o sumergiendo el material particulado en polímeros, cera o similares.

- Los compuestos de fórmula (I), y sales, y solvatos de los mismos, también se pueden administrar en forma de sistemas de suministro de liposomas, tales como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de una variedad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

- Los compuestos de fórmula (I) y sales, y solvatos de los mismos también se pueden suministrar por el uso de anticuerpos monoclonales como vehículos individuales a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también se pueden acoplar con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Tales polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiopropilmetacrilamida-fenol, polihidroxietilaspirtamida-fenol, o polietilenoóxido-polilisina sustituido con residuos de palmitoílo. Además, los compuestos se pueden acoplar a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr la liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poli-epsilon-caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados y anfipáticos.

- Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el principio activo se puede suministrar desde el parche por iontoforesis como se describe generalmente en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica se pueden formular como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizadores, aerosoles o aceites.

- Para tratamientos del ojo u otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las composiciones se aplican preferentemente como un ungüento o crema tópica. Cuando se formula en un ungüento, el principio activo se puede emplear con una base ungüento de parafina o bien miscible en agua. Alternativamente, el principio activo se puede formular en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas para el ojo incluyen gotas para el ojo en las que el principio activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

- 5 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración rectal se pueden presentar como supositorios o como enemas.

- 10 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrones, que se administra en la forma en la que se toma el rapé, es decir, por inhalación rápida a través del paso nasal de un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz. Las composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para la administración como un pulverizador nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones de aceite o acuosas del principio activo.

- 15 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o nieblas de partículas finas, que se pueden generar por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados dosificadores.

Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

- 20 Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones de inyección estéril no acuosa que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del recipiente destinado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las composiciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de dosis múltiple, por ejemplo, ampollas selladas y viales, y se pueden almacenar en una condición secada por congelación (liofilizada) que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección
25 extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

Se debe entender que, además de los ingredientes mencionados en particular anteriormente, las composiciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de composición en cuestión, por ejemplo, las adecuadas para la administración oral pueden incluir agentes aromatizantes.

- 30 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de una serie de factores que incluyen, por ejemplo, la edad y el peso del ser humano u otro animal, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración, y por último será según el criterio del médico o veterinario. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento del crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de colon o de mama, estará generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) al día y más normalmente en el intervalo de 1
35 a 10 mg/kg de peso corporal al día. Por tanto, para un mamífero adulto de 70 kg, la cantidad real por día sería normalmente de desde 70 hasta 700 mg y esta cantidad se puede suministrar en una sola dosis al día o más normalmente en un número (tales como dos, tres, cuatro, cinco o seis) de subdosis al día de modo que la dosis diaria total sea la misma. Una cantidad eficaz de una sal o un solvato, del mismo, se puede determinar como una proporción de la cantidad eficaz del compuesto de fórmula (I) per se. Se prevé que dosificaciones similares serían
40 apropiadas para el tratamiento de las otras afecciones referidas anteriormente.

- 45 El compuesto de fórmula (I) para su uso en la presente invención se puede usar en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos. Por tanto, la invención proporciona en un aspecto adicional una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) con un agente terapéutico adicional. Tal combinación se puede usar como tratamiento, en particular, en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad inapropiada de tirosina y/o serina/treonina cinasa, en particular de ROCK cinasas.

- 50 La combinación referida anteriormente se puede presentar de forma conveniente para su uso en la forma de una composición farmacéutica y, por tanto, composiciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se define anteriormente de forma óptima junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de tales combinaciones se pueden administrar secuencialmente o bien simultáneamente en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando se combinan en la misma composición, se apreciará que los dos compuestos deben ser estables y compatibles entre sí y con los otros componentes de la formulación y se pueden formular para administración. Cuando se formulan de forma separada se pueden proporcionar en cualquier formulación conveniente, convenientemente de tal manera que sean conocidos estos compuestos en la técnica.

Cuando un compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con un segundo agente terapéutico activo frente a la misma enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la usada cuando el compuesto se usa solo. Las dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por los expertos en la técnica.

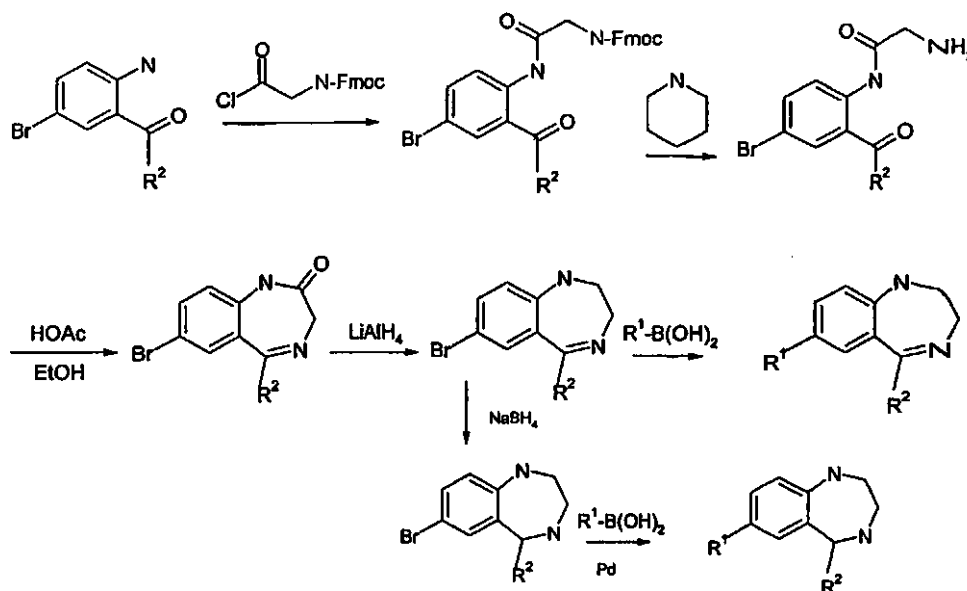
5 Los compuestos de esta invención se pueden preparar por una variedad de procedimientos, incluyendo química estándar. Cualquier variable definida previamente seguirá teniendo el significado definido previamente, a menos que se indique de otro modo. Los procedimientos sintéticos generales ilustrativos se establecen a continuación y después los compuestos específicos de la invención se preparan en los ejemplos de trabajo.

10 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar por procedimientos conocidos en la técnica de síntesis orgánica como se expone en parte por los siguientes esquemas de síntesis. En todos los esquemas descritos a continuación, se entiende bien que los grupos protectores para grupos sensibles o reactivos se emplean en caso necesario, de acuerdo con los principios generales de química. Los grupos protectores se manipulan de acuerdo con procedimientos estándar de síntesis orgánica (T. W. Green y P. G. M. Wuts (1991) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons). Estos grupos se retiran en una fase conveniente de la síntesis del compuesto usando procedimientos que son fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. La selección de los procedimientos así como las condiciones de reacción y el orden de su ejecución deberán ser consistentes con la preparación de los compuestos de fórmula (I).

Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar de acuerdo con las secuencias sintéticas ilustradas en los siguientes esquemas y detalladas además en la sección de ejemplos a continuación.

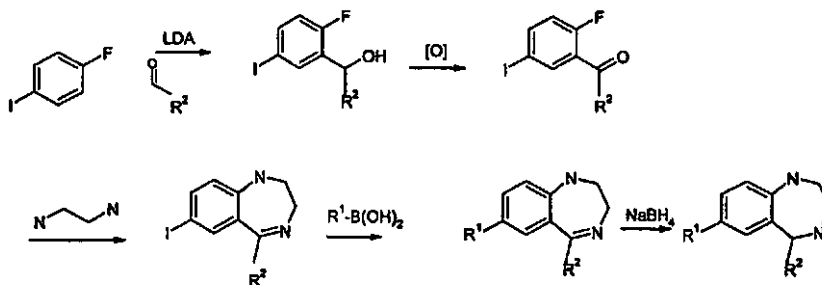
20 Los compuestos de fórmula general (I) se pueden preparar a partir de un derivado de 4-bromo-1-amino-2-cetoarilo, como se muestra en el esquema 1. La acilación de la funcionalidad amino se puede llevar a cabo calentado en presencia de un derivado cloruro de aminoácidos protegidos con Fmoc. El producto resultante se puede desproteger con piperidina en un disolvente apropiado. La ciclización al anillo de benzodiacepina en un disolvente alcohólico se sigue por reducción de la carbonil amida con hidruro de litio y aluminio. Este intermedio se puede usar en un acoplamiento mediado por paladio para proporcionar el producto dihidrobenzodiacepina, o reducirse adicionalmente con borohidruro de sodio para retirar la funcionalidad imina. El acoplamiento mediado por paladio del producto de borohidruro de sodio da como resultado entonces un producto de tetrahidrobenzodiacepina.

Esquema 1

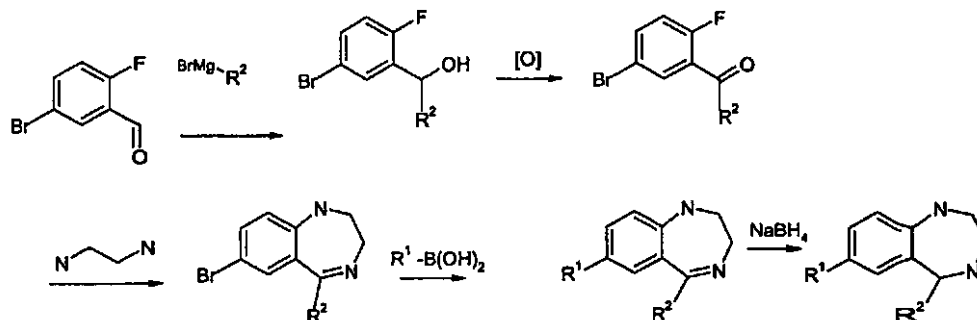


30 También se han desarrollado esquemas sintéticos que eliminan la necesidad de reducir la funcionalidad carbonilo. Estas vías transcurren mediante un intermedio de 2-fluoro-3-cetoarilo común. Un acercamiento consiste en una metalación directa como se muestra en el esquema 2. Por tanto, la desprotonación de 4-fluoroyodobenceno está seguida de la adición de un aldehído para dar el alcohol. La oxidación con periodinano de Dess-Martin proporciona el derivado benzofenona que se cicló con etilendiamina para dar la dihidrobenzodiacepina. Un acoplamiento mediado por paladio se usa para instalar el sustituyente R^2 y este producto se puede reducir además con borohidruro de sodio para retirar la funcionalidad imina.

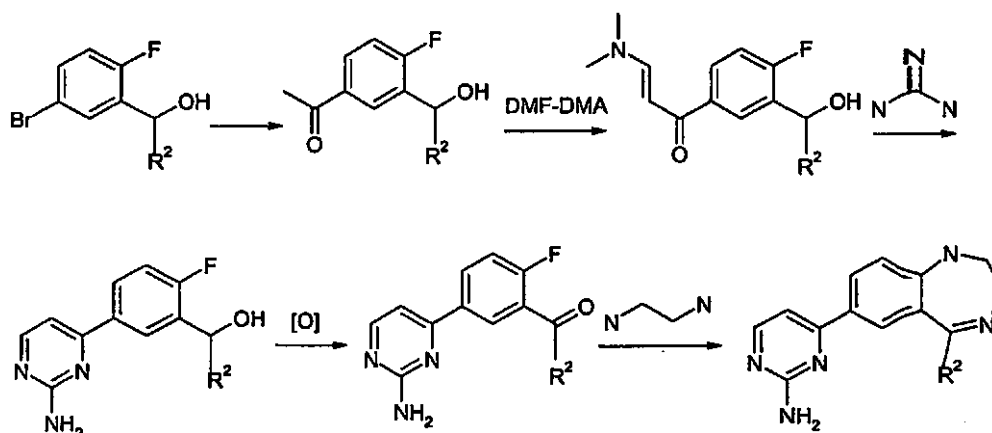
35

Esquema 2

Una secuencia sintética complementaria se muestra en el esquema 3. Esta vía implica la adición de un anión arilo equivalente al 2-fluoro-5-bromobenzaldehído comercialmente disponible. El alcohol resultante se oxida a la cetona correspondiente usando el periodinano de Dess-Martin. De nuevo, la ciclización con etilendiamina seguido de un acoplamiento mediado por paladio produce un producto de dihidrobenzodiazepina que se puede reducir además con borohidruro de sodio para proporcionar un derivado de tetrahydrobenzodiazepina.

Esquema 3

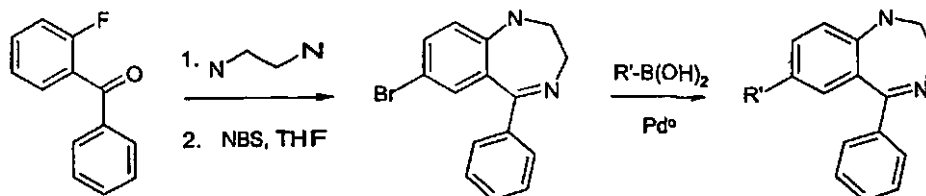
10 Para instalar un sustituyente de 2-amino-4-pirimidinilo en la posición 7 del sistema de anillos de dihydrobenzodiazepina, se puede usar la secuencia sintética expuesta en el esquema 4. El alcohol está acoplado con 1-etoxivinil-tri-n-butilestannano bajo condiciones de Stille. Se calienta la metil cetona resultante a reflujo en N,N-dimetilformamida dimetilacetal para dar la enamina. La ciclización con guanidina proporciona el 2-amino-4-pirimidilo deseado. La oxidación del alcohol con el periodinano de Dess-Martin está seguida de la ciclización con etilendiamina para obtener el producto final.

Esquema 4

20 Los compuestos de fórmula general (I) en la que R² es un anillo de fenilo no sustituido se pueden preparar como se muestra en el esquema 5. Comenzando a partir de 2-aminobenzofenona y calentando en etanol que contenía etilendiamina, es posible preparar la dihydrobenzodiazepina. La bromación de este compuesto proporciona la 7-

bromodihydrobenzodiazepina como producto principal. Después, un acoplamiento mediado por metal proporciona el compuesto final.

Esquema 5



- 5 Ahora se ilustrarán ciertas realizaciones de la presente invención sólo a modo de ejemplo. Los datos físicos dados por los compuestos ejemplificados son compatibles con la estructura asignada de estos compuestos.

EJEMPLOS

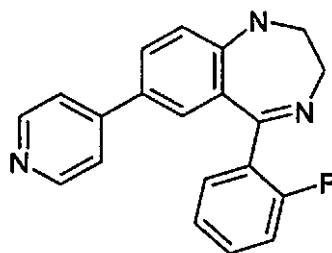
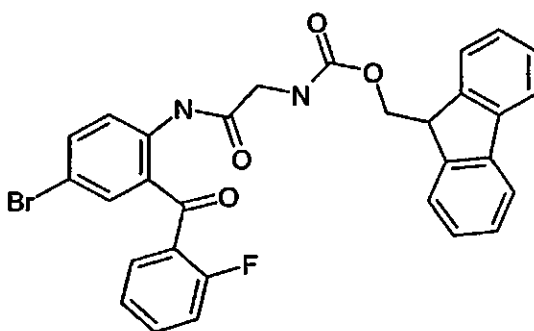
- 10 Como se usa en el presente documento, los símbolos y convenciones usadas en estos procedimientos, esquemas y ejemplos son consistentes con los usados en la literatura científica contemporánea, por ejemplo, the Journal of the American Chemical Society o the Journal of Biological Chemistry. Las abreviaturas de una letra o tres letras estándar generalmente se usan para designar residuos de aminoácidos, que se asume que están en la configuración L, a menos que se señale de otro modo. A menos que se señale de otro modo, todos los materiales de partida se obtuvieron de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional. Específicamente, se pueden usar las siguientes abreviaturas en los ejemplos y en toda la especificación:

g (gramos);	mg (miligramos);
l (litros);	ml (mililitros);
μl (microlitros);	psi (libras por pulgada cuadrada)
M (molar);	mM (milimolar);
i. v. (intravenosa);	Hz (Hertzio);
MHz (megaHertzio);	mol (moles);
mmol (milimoles);	ta (temperatura ambiente);
min (minutos);	h (horas);
pf (punto de fusión);	TLC (cromatografía en capa fina);
T _r (tiempo de retención);	PR (fase inversa);
MeOH (metanol);	i-PrOH (isopropanol);
TEA (triethylamina);	TFA (ácido trifluoroacético);
TFAA (anhídrido trifluoroacético);	THF (tetrahydrofurano);
DMSO (dimetilsulfóxido);	AcOEt (acetato de etilo);
DME (1,2-dimetoxietano);	DCM (diclorometano);
DCE (dicloroetano);	DMF (N,N-dimetilformamida);
DMPU (N,N'-dimetilpropilenurea);	CDI (1,1'-carbonildiimidazol);
IBCF (cloroformato de isobutilo);	HOAc (ácido acético);
HOSu (N-hidroxisuccinimida);	HOBT (1-hidroxibenzotriazol);
mCPBA (ácido meta-cloroperbenzoico);	
EDC (clorhidrato de 1-[(3-dimetilamino)propil]-3-etilcarbodiimida);	

BOC (terc-butiloxicarbonilo);	Fmoc (9-fluorenilmetoxicarbonilo)
DCC (diciclohexilcarbodiimida);	CBZ (benziloxicarbonilo);
Ac (acetilo);	atm (atmósfera);
TMSE (2-(trimetilsilil)etilo);	TMS (trimetilsililo);
TIPS (triisopropilsililo);	TBS (t-butildimetilsililo);
DMAP (4-dimetilaminopiridina);	BSA (albúmina de suero bovino)
ATP (adenosin trifosfato);	HRP (peroxidasa de rábano picante);
DMEM (Medio Eagle modificado por Dulbecco);	
HPLC (cromatografía líquida de alta presión);	
BOP (cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico);	
TBAF (fluoruro de tetra-n-butilamonio);	
HBTU (O-Benzotriazol-1-il-N,N',N'-tetrametiluroniohexafluoro fosfato).	
HEPES (ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazina-etanosulfónico);	
DPPA (difenilfosforil azida);	
fHNO ₃ (HNO ₃ fumante); y	
EDTA (ácido etilendiaminotetraacético).	

Todas las referencias a éter son a éter dietílico; salmuera se refiere a una solución acuosa saturada de NaCl. A menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas se expresan en C (grados centígrados). Todas las reacciones se llevan a cabo bajo una atmósfera inerte a temperatura ambiente, a menos que se señale de otro modo.

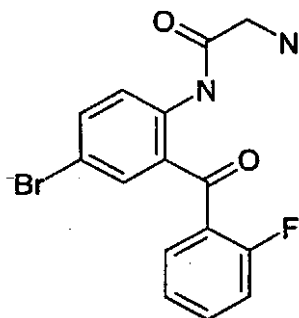
- 5 Los espectros de RMN-¹H se registraron sobre un instrumento Varian VXR-300, un Varian Unity-300, un Varian Unity-400, un Bruker AVANCE-400, o un General Electric QE-300. Los desplazamientos químicos se expresan en partes por millón (ppm, 8 unidades). Las constantes de acoplamiento están en unidades de Hertzio (Hz). Los patrones de división describen multiplicidades aparentes y se designan como s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), quint (quintuplete), m (multiplete), a (ancho).
- 10 HPLC se registraron sobre un sistema de HPLC Gilson o de HPLC Shimadzu por las siguientes condiciones. Columna: 50 X 4,6 mm (id) acero inoxidable empaquetado con Phenomenex Luna C-18 de 5 mm; velocidad de flujo: 2,0 ml/min; fase móvil: fase A = acetato de amonio 50 mM (pH 7,4), fase B = acetonitrilo, 0-0,5 min (A: 100%, B: 0%), 0,5-3,0 min (A:100-0%, B: 0-100%), 3,0-3,5min (A: 0%, B: 100%), 3,5-3,7 min (A: 0-100%, B: 100-0%), 3,7-4,5 min (A: 100%, B: 0%); Detección: UV 254 nm; volumen de inyección: 3 ml
- 15 Se registraron espectros de masa de baja resolución (SRA) en un espectrómetro JOEL JMS-AX505 HA, JOEL SX-102, o un SCIEX-APliii; Se registraron LC-EM en un Micromass 2MD y Waters 2690; se obtuvieron EM de alta resolución usando un espectrómetro JOEL SX-102A. Todos los espectros de masa se tomaron bajo ionización por electrospray (ESI), ionización química (CI), impacto de electrones (EI) o por procedimientos de bombardeo rápido de átomos (FAB). Se obtuvieron espectros infrarrojos (IR) en un espectrómetro Nicolet 510 FT-IR usando una célula de NaCl de 1 mm. Se monitorizaron la mayoría de las reacciones por cromatografía en capa fina en placas de gel de sílice E. Merck de 0,25 mm (60F-254), se visualizaron con luz UV, solución de ácido fosfomolibdico etanólico al 5% o p-anisaldehído. Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (230-400 mallas, Merck).
- 20

Ejemplo 1: 5-(2-fluorofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina**Ejemplo 1, etapa 1: [2-({4-bromo-2-[(2-fluorofenil)carbonil]fenil}amino)-2-oxoetil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo**

5

Se cargó un matraz de fondo redondo con (2-amino-5-bromofenil)(2-fluorofenil)metanona (1,45 g), (2-cloro-2-oxoetil)carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (1,6 g) y cloroformo (150 ml). Se calentó a reflujo la mezcla durante 2 h, después se concentró hasta sequedad. Se añadió el residuo en una mezcla de una solución saturada de bicarbonato de sodio y acetato de etilo. Se recogieron los sólidos resultantes sobre un filtro y se lavaron primero con agua y después con éter dietílico. El secado con aire completo proporcionó [2-({4-bromo-2-[(2-fluorofenil)carbonil]fenil}amino)-2-oxoetil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo como un polvo amarillo claro. RMN- H^1 (d_6 -dmso): 10,8 (s a, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,75-7,90 (m, 4H), 7,45-7,70 (m, 5H), 7,20-7,42 (m, 6H), 4,30 (d, 2H), 4,20 (t, 1H), 3,65 (d, 2H).

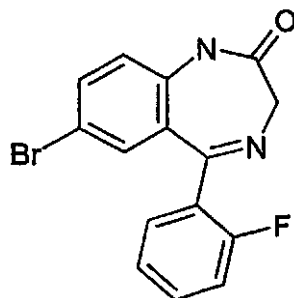
10

Ejemplo 1, etapa 2: N¹-{4-bromo-2-[(2-fluorofenil)carbonil]fenil}glicinamida

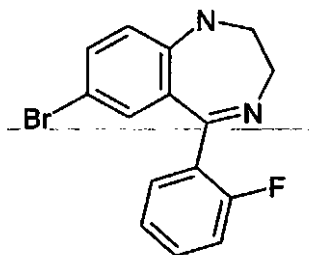
15

Se cargó un matraz de fondo redondo con [2-({4-bromo-2-[(2-fluorofenil)carbonil]fenil}amino)-2-oxoetil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (580 mg) y tetrahidrofurano (15 ml). Se trató la mezcla con piperidina (1,5 ml), después se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Después de concentrar a un aceite, se añadió el residuo en cloruro de metileno y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar N¹-{4-bromo-2-[(2-fluorofenil)carbonil]fenil}glicinamida (135 mg) como un polvo blanco. RMN- H^1 (d_6 -dmso): 8,42 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,65-7,72 (m, 1H), 7,6 (dt, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,33-7,40 (m, 2H), 4,0-6,4 (s a, 2H), 3,20 (s, 2H).

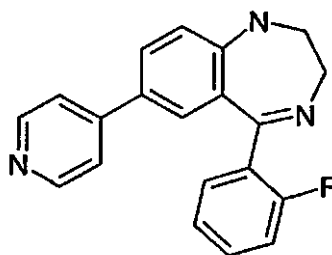
20

Ejemplo 1, etapa 3: 7-bromo-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

5 Se cargó un matraz de fondo redondo con N¹-[4-bromo-2-[(2-fluorofenil)carbonil]-fenil]glicinamida (135 mg), etanol (3 ml) y ácido acético (0,5 ml). Se calentó a reflujo la mezcla durante 15 min, después se enfrió y se concentró hasta sequedad. Se trató el residuo con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se agitó durante 10 min. antes de la extracción con acetato de etilo. Se secaron sobre sulfato de magnesio las capas orgánicas combinadas, después se filtró y se concentro hasta sequedad. Se reconcentró el residuo a partir de éter dietílico para proporcionar 7-bromo-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (100 mg) como una espuma amarilla clara. RMN-H¹ (d₆-dmsó): 10,74 (s a, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,15-7,34 (m, 4H), 4,20 (s, 2H).

Ejemplo 1, etapa 4: 7-bromo-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

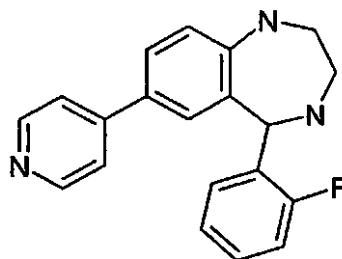
10 Se cargó un matraz de fondo redondo con 7-bromo-5-(2-fluorofenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (500 mg) y tetrahidrofurano (20 ml). A esta mezcla se añadió hidruro de litio y aluminio (1,8 ml de solución 1 M en tetrahidrofurano). Se agitó durante toda una noche la reacción a temperatura ambiente, después se desactivó con agua e hidróxido de sodio al 10%. Se filtró la mezcla desactivada a través de Celite y se lavó con acetato de etilo el filtro. Se secó sobre sulfato de magnesio el filtrado, se filtró y se concentró a un aceite. La purificación en gel de sílice proporcionó 7-bromo-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina (250 mg) como un polvo amarillo. RMN-H¹ (d₆-dmsó): 7,43-7,50 (m, 1H), 7,40 (dt, 1H), 7,18-7,28 (m, 3H), 6,75-6,81 (m, 2H), 6,71 (d, 1H), 3,95 (m, 2H), 3,49 (m, 2H). Masa (ES⁺) = 319,1 (100%).

Ejemplo 1, etapa 5: 5-(2-fluorofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

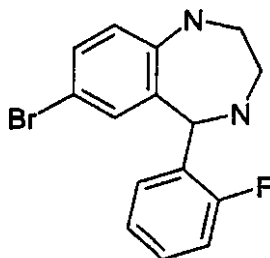
20 Se cargó un tubo de microondas de 5 ml con 7-bromo-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina (85 mg), ácido 4-piridilborónico (100 mg), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (20 mg), dimetilformamida (3,5 ml) y una solución saturada de carbonato de sodio (0,5 ml). Se calentó la reacción hasta 150°C durante 360 segundos usando irradiación de microondas. Se concentró hasta sequedad la reacción y se añadió el residuo en agua y se extrajo con

acetato de etilo. Se combinaron los extractos orgánicos y se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró el agente de secado y se concentró el filtrado a un aceite. La purificación en gel de sílice proporcionó el compuesto del título (5-(2-fluorofenil)-7-(4-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina, 35 mg) como un sólido cristalino blanquecino. RMN- H^1 (d_6 -dmsó): 8,40 (d, 2H), 7,57 (dd, 1H), 7,44 (t, 2H), 7,25 (m, 3H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,99 (t a, 1H), 6,85 (d, 1H), 3,98 (m, 2H), 3,54 (m, 2H). Masa (ES+) = 318,2 (100%).

Ejemplo 2: 5-(2-fluorofenil)-7-(4-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina

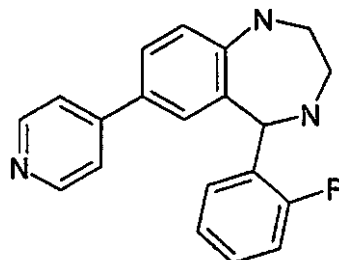


Ejemplo 2, etapa 1: 7-bromo-5-(2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina



- 10 Se cargó un matraz de fondo redondo con 7-bromo-5-(2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina (47 mg) y metanol (5 ml). Se trató la mezcla resultante con borohidruro de sodio en partes pequeñas mientras se agitaba a temperatura ambiente. Se continuó con la adición de borohidruro de sodio hasta que se consumió el material de partida. Entonces, se concentró hasta sequedad la reacción y se añadió en una solución saturada de bicarbonato de sodio. Se agitó la mezcla acuosa durante 10 minutos, después se extrajo con acetato de etilo. Se secaron sobre
- 15 sulfato de magnesio los extractos orgánicos combinados, se filtró y se concentró a un aceite. La purificación en gel de sílice proporcionó 7-bromo-5-(2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina (30 mg) como un aceite incoloro. RMN- H^1 (d_6 -dmsó): 7,47 (t, 1H), 7,34 (q, 1H), 7,10-7,25 (m, 3H), 6,88 (d, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,66 (d, 1H), 5,04 (s a, 1H), 3,20 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,76 (m, 2H), 2,60 (s a, 1H).

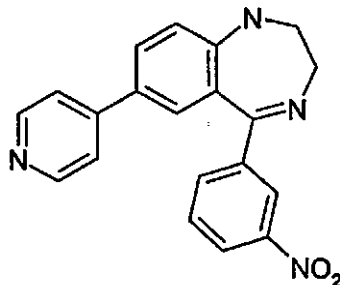
Ejemplo 2, etapa 2: 5-(2-fluorofenil)-7-(4-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina



- 20 Se cargó un tubo de microondas de 5 ml con 7-bromo-5-(2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina (25mg) proporcionada, ácido 4-piridilborónico (50 mg), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (10 mg), carbonato de potasio (3,5 ml) y dimetilformamida (3,5 ml) y agua (0,5 ml). Se calentó la reacción hasta 160°C durante 360 segundos usando irradiación de microondas. Se concentró hasta sequedad la reacción y se añadió el residuo en
- 25 agua y se extrajo con acetato de etilo. Se combinaron los extractos orgánicos y se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró el agente de secado y se concentró el filtrado a un aceite. La purificación en gel de sílice proporcionó el

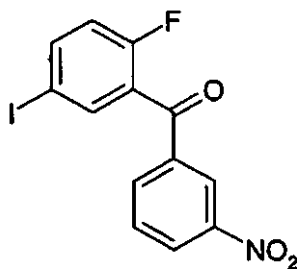
compuesto del título 5-(2-fluorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina (10 mg) como un polvo blanco. RMN- H^1 (d_6 -dmsó): 8,42 (d, 2H), 7,46 (m, 2H), 7,30 (m, 3H), 7,18 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,85 (s a, 1H), 5,22 (s a, 1H), 3,18-3,3 (m, 1H), 2,78-2,96 (m, 3H), 2,64 (s a, 1H). Masa (ES+) = 320,2 (100%).

Ejemplo 3: 5-(3-nitrofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina



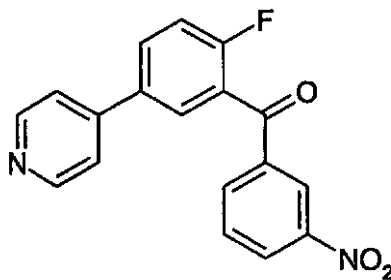
5

Ejemplo 3, etapa 1: (2-fluoro-5-iodofenil)(3-nitrofenil)metanona



Se cargó un matraz de fondo redondo con THF y se enfrió hasta -78°C bajo una atmósfera de nitrógeno. A esto se añadieron 12,5 ml de una solución 2 M de LDA en THF/heptano. Se trató la solución resultante con 4-fluoroyodobenceno (5,55 g) y se agitó durante 1,5 h. La desactivación del anión resultante con 3-nitrobenzaldehído (3,47 g), dio como resultado una mezcla negra que se agitó a -78°C durante 15 min., después se calentó hasta 0°C . Se desactivó la reacción con agua y se diluyó con éter dietílico. Se recogió la capa orgánica y se secó sobre sulfato de magnesio. Se retiraron las sales de secado por filtración y se concentró el filtrado a un aceite. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno y se trató con periodinano de Dess-Martin (10,6 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min, después se cargó directamente sobre una almohadilla de gel de sílice. Se eluyó la almohadilla con cloruro de metileno, y se combinaron las fracciones deseadas y se concentró hasta sequedad. Se trituró el residuo con éter dietílico y se recogieron los sólidos sobre filtro para proporcionar (2-fluoro-5-yodofenil)(3-nitrofenil)metanona como un polvo beige (6,3 g). RMN- H^1 (d_6 -dmsó): 8,51 (dd, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,03 (m, 1H), 7,94 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H).

Ejemplo 3, etapa 2: [2-fluoro-5-(4-piridinil)fenil](3-nitrofenil)metanona

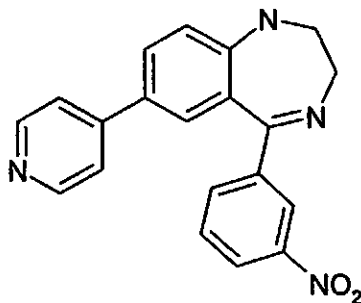


Se cargó un tubo de microondas de 20 ml con (2-fluoro-5-yodofenil)(3-nitrofenil)metanona (1,1 g), ácido 4-piridilborónico (730 mg), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (420 mg), dimetoxietano (8 ml), etanol (4 ml) y una solución saturada de carbonato de sodio (2 ml), después se calentó hasta 110°C durante 360 s usando irradiación por microondas. Se concentró hasta sequedad la reacción y se añadió el residuo en agua, después se extrajo con

25

acetato de etilo. Se combinaron los extractos orgánicos y se secó sobre sulfato de magnesio. Se retiraron las sales de secado por filtración y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice para proporcionar [2-fluoro-5-(4-piridinil)fenil](3-nitrofenil)metanona (540 mg) como un sólido. RMN- H^1 (d_6 -dmsó): 8,63 (d, 2H), 8,52 (dd, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,21 (d, 1H), 8,15 (m, 1H), 8,06 (dd, 1H), 7,85 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H).

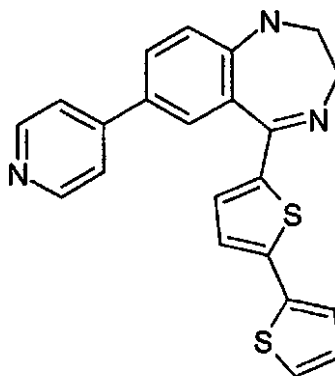
5 **Ejemplo 3, etapa 3: 5-(3-nitrofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina**



Se cargó un tubo de microondas de 5 ml con [2-fluoro-5-(4-piridinil)fenil](3-nitrofenil)metanona (100 mg), etanol y etilendiamina (100 mg), después se calentó hasta 180°C durante 600 s usando irradiación por microondas. Se concentró hasta sequedad la reacción y se añadió el residuo en agua, después se extrajo con cloruro de metileno.

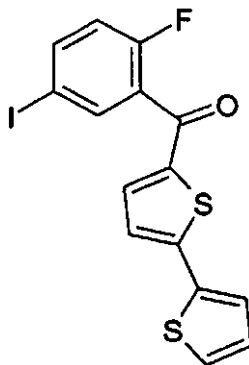
10 Se secaron sobre sulfato de magnesio los extractos, se filtró y se concentró a un aceite. La purificación en gel de sílice, seguido de trituración con éter proporcionó 5-(3-nitrofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina (60 mg) como un polvo amarillo. RMN- H^1 (d_6 -dmsó): 8,42 (d, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,79 (s a, 1H), 4,00 (m, 2H), 3,60 (m, 2H). Masa (ES+) = 345,3 (100%).

Ejemplo 4: 5-(2,2'-bitien-5-il)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina



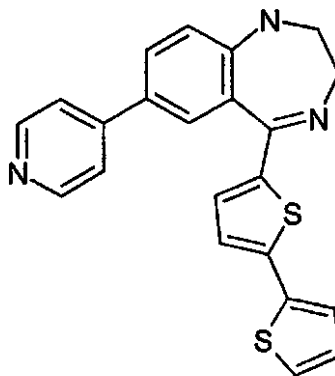
15

Ejemplo 4, etapa 1: 2,2'-bitien-5-il(2-fluoro-5-yodofenil)metanona



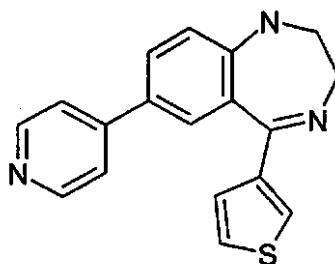
El mismo procedimiento usado en el ejemplo 3, etapa 1 se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó 2,2'-bitiofeno-5-carbaldehído en lugar de 3-nitrobenzaldehído. Esto proporcionó 2,2'-bitien-5-il(2-fluoro-5-yodofenil)metanona como un polvo amarillo verdoso. RMN- H^1 (d_6 -dmsó): 7,90 - 7,98 (m, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,16 (dd, 1H).

5 **Ejemplo 4, etapa 2: 5-(2,2'-bitien-5-il)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina**

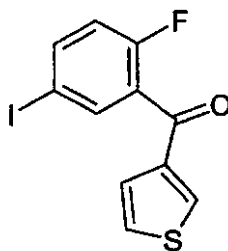


Se cargó un tubo de microondas de 5 ml con 2,2-bitien-5-il(2-fluoro-5-yodofenil)metanona (230 mg), ácido 4-piridilborónico (2 equiv.), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (10% en mol), DME (3,5 ml), etanol (1,5 ml) y una solución saturada de carbonato de sodio (0,8 ml). Se calentó la mezcla hasta 110°C durante 360 s usando radiación por microondas. Se concentró hasta sequedad la reacción y se añadió el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron sobre sulfato de magnesio los extractos orgánicos, después se filtró y se concentró hasta sequedad. Se disolvió el residuo en etanol (4 ml) y se transfirió a un tubo de microondas de 5 ml. Se trató la solución con etilendiamina (3 mmol) y se calentó hasta 180°C durante 600 s usando radiación por microondas. Se concentró hasta sequedad la reacción y se añadió el residuo en cloruro de metileno. La purificación usando cromatografía en gel de sílice proporcionó 5-(2,2'-bitien-5-il)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina (100 mg) como un polvo naranja. RMN- H^1 (d_6 -dmsó): 8,48 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,36 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,44 (t a, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,62 (m, 2H). Masa (ES+) = 388,2 (100%).

Ejemplo 5: 7-(4-piridinil)-5-(3-tienil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

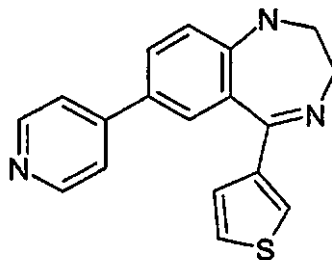


20 **Ejemplo 5, etapa 1: (5-yodo-2-fluorofenil)(3-tienil)metanona**



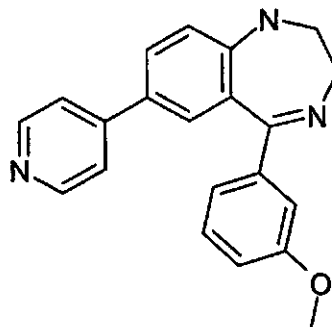
El mismo procedimiento que se usó en el ejemplo 3, etapa 1 se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó 3-tiofenocarboxaldehído en lugar de 3-nitrobenzaldehído, para proporcionar (5-yodo-2-fluorofenil) (3-tienil)metanona como cristales blancos. RMN-1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,2 (m, 1 H) 7,9 (dd, J=8,7, 5,0, 2,3 Hz, 1H) 7,8 (dd, J=6,5, 2,3 Hz, 1H) 7,7 (dd, J=5,1, 2,7 Hz, 1H) 7,5 (dd, J=5,0, 1,2 Hz, 1H) 7,2 (dd, J=9,9, 8,8 Hz, 1H).

5 **Ejemplo 5, etapa 2: 7-(4-piridinil)-5-(3-tienil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina**

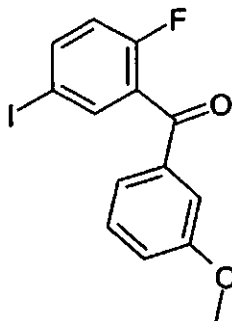


10 El mismo procedimiento que se usó en el ejemplo 4, etapa 2 se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó (5-yodo-2-fluorofenil)(3-tienil)metanona en lugar de (2-fluoro-5-yodofenil)(3-nitrofenil)metanona para proporcionar 7-(4-piridinil)-5-(3-tienil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina como un polvo blanquecino. RMN-1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,5 (m, 2 H) 7,6 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 1H) 7,5 (m, 3 H) 7,4 (m, 2 H) 7,3 (dd, J=4,8, 1,6 Hz, 1 H) 6,9 (d, J=8,6 Hz, 1H) 6,5 (s, 1H) 3,9 (d, J=4,0 Hz, 2 H) 3,6 (d, J=4,0 Hz, 2 H).

Ejemplo 6: 5-[3-(metiloxi)fenil]-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina



Ejemplo 6, etapa 1: (2-fluoro-5-iodofenil)[3-(metiloxi)fenil]metanona

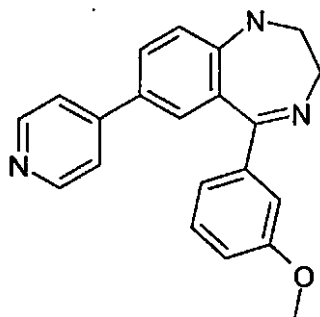


15

El mismo procedimiento que se usó en el ejemplo 3, etapa 1 se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó 3-metoxibenzaldehído en lugar de 3-nitrobenzaldehído, para proporcionar (2-fluoro-5-yodofenil)[3-(metiloxi)fenil]metanona.

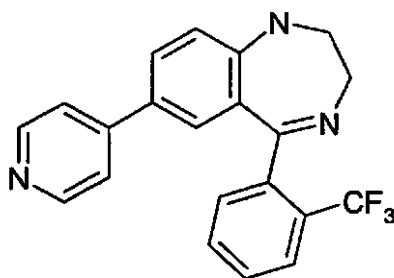
RMN-1H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,0 (dd, J=8,7, 4,9, 2,4 Hz, 1H) 7,9 (dd, J=6,5, 2,2 Hz, 1H) 7,5 (dd, J=9,0, 7,4 Hz, 1H) 7,3 (m, 4 H) 3,9 (s, 3 H).

Ejemplo 6, etapa 2: 5-[3-(metiloxi)fenil]-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

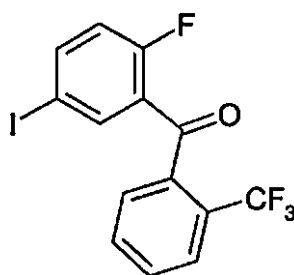


- 5 El mismo procedimiento que se usó en el ejemplo 4, etapa 2, se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó (2-fluoro-5-yodofenil)[3-(metiloxi)fenil] en lugar de (2-fluoro-5-yodofenil)(3-nitro-fenil)metanona para proporcionar 5-[3-(metiloxi)fenil]-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina. RMN-1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,4 (s, 2 H) 7,6 (s, 1H) 7,4 (s, 2 H) 7,2 (s, 2 H) 7,1 (s, 1H) 7,0 (s, 1H) 6,9 (d, J=15,9 Hz, 2H) 6,6 (s, 1H) 3,9 (s, 2 H) 3,7 (s, 3 H) 3,6 (s, 2 H).

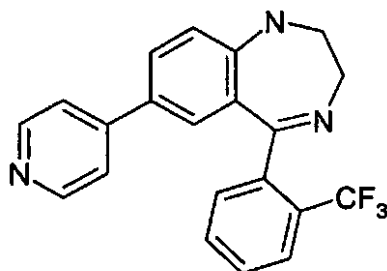
10 **Ejemplo 7: 7-(4-piridinil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina**



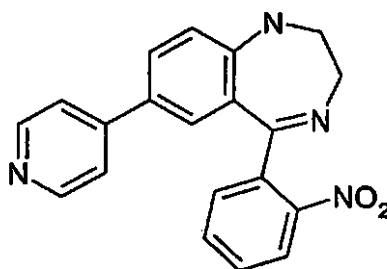
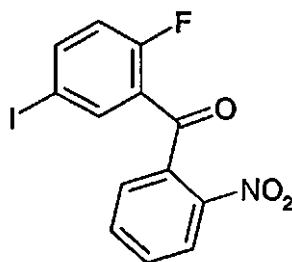
Ejemplo 7, etapa 1: (2-fluoro-5-iodofenil)[2-(trifluorometil)fenil]metanona



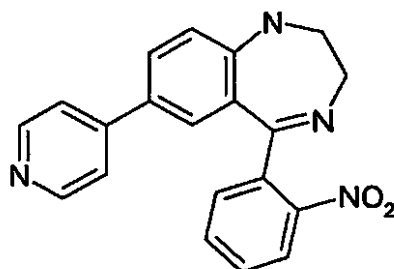
- 15 El mismo procedimiento que se usó en el ejemplo 3, etapa 1, se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó 2-trifluorometilbenzaldehído en lugar de 3-nitrobenzaldehído, para proporcionar (2-fluoro-5-yodofenil) [2-(trifluorometil)-fenil]-metanona. RMN-1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,1 (m, 1H) 8,0 (m, 1 H) 7,9 (m, 2 H) 7,8 (m, 2 H) 7,1 (m, 1 H).

Ejemplo 7, etapa 2: 7-(4-piridinil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

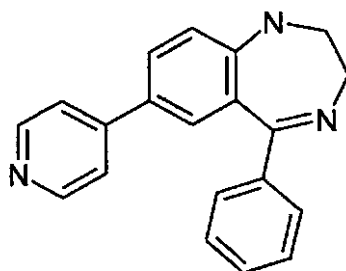
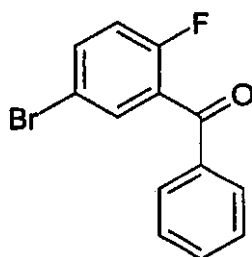
5 El mismo procedimiento que se usó en el ejemplo 4, etapa 2, se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó (2-fluoro-5-yodofenil)[3-(trifluorometil)fenil]metanona en lugar de (2-fluoro-5-yodofenil)(3-nitro-fenil)metanona para proporcionar 7-(4-piridinil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina. RMN-1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 8,5 (m, 2 H) 7,7 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,6 (d, J=7,5 Hz, 1 H) 7,5 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 7,1 (m, 2 H) 7,0 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 6,7 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 4,2 (m, 2 H) 3,8 (s, 2 H).

Ejemplo 8: 5-(2-nitrofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina**10 Ejemplo 8, etapa 1: (2-fluoro-5-iodofenil)(2-nitrofenil)metanona**

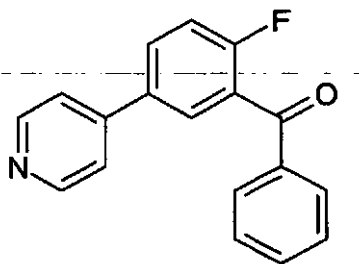
15 El mismo procedimiento que se usó en el ejemplo 3, etapa 1, se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó 2-nitrobenzaldehído en lugar de 3-nitrobenzaldehído, para proporcionar (2-fluoro-5-yodofenil) [2-nitrofenil]metanona. RMN-1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,3 (dd, J=8,1, 1,2 Hz, 1 H) 8,1 (m, 1 H) 7,9 (m, 2 H) 7,8 (m, 1 H) 7,7 (dd, J=7,7, 1,5 Hz, 1 H) 7,2 (dd, J=11,1, 9,2 Hz, 1 H).

Ejemplo 8, etapa 2: 5-(2-nitrofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

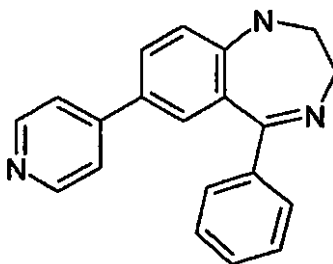
5 El mismo procedimiento que se usó en el ejemplo 4, etapa 2, se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó (2-fluoro-5-yodofenil)[2-nitrofenil]-metanona en lugar de (2-fluoro-5-yodofenil)(3-nitro-fenil)metanona para proporcionar 5-(2-nitrofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina. RMN-1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 9,2 (s, 1 H) 8,6 (s, 2 H) 8,4 (s, 1 H) 8,0 (s, 3 H) 7,9 (s, 1 H) 7,7 (s, 2 H) 7,2 (s, 2 H) 4,0 (s, 2 H) 3,8 (s, 2 H).

Ejemplo 9: 5-fenil-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina**Ejemplo 9, etapa 1: (5-bromo-2-fluorofenil)(fenil)metanona**

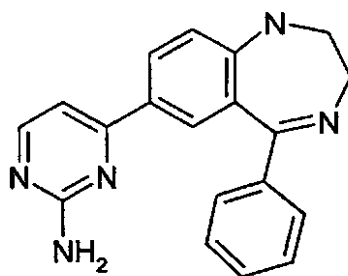
10 Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-fluoro-5-bromobenzaldehído (1,01 g) y tetrahidrofurano (50 ml), situado bajo una atmósfera de nitrógeno, después se enfrió hasta -78°C . A esta solución se añadió una solución 1 M de bromuro de fenilmagnesio (5 ml). Se agitó la reacción durante 15 min, después se retiró del baño de frío y se dejó calentar hasta 0°C . Se logró la desactivación por la adición de agua y éter dietílico. Se recogió la capa orgánica, se
15 secó sobre sulfato de magnesio, después se concentró a un aceite. Se disolvió el residuo en cloruro de metileno (100 ml) y se trató con periodinano de Dess-Martin (2,12 g) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min, después se cargó directamente sobre una almohadilla de gel de sílice. Se eluyó la almohadilla con cloruro de metileno, y se combinaron las fracciones deseadas y se concentró hasta sequedad para proporcionar (5-bromo-2-fluorofenil)(fenil)metanona como un aceite amarillo (0,80 g). RMN-1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,8 (m,
20 1 H) 7,7 (m, 3 H) 7,6 (m, 1 H) 7,5 (m, 2 H) 7,3 (m, 1 H).

Ejemplo 9, etapa 2: [2-fluoro-5-(4-piridinil)fenil](fenil)metanona

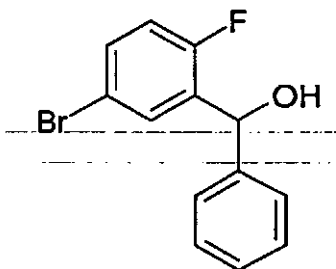
5 El mismo procedimiento que se usó en el ejemplo 3, etapa 2, se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó (5-bromo-2-fluorofenil)(fenil)metanona en lugar de (2-fluoro-5-yodofenil)(3-nitrofenil)metanona. Esto proporcionó [2-fluoro-5-(4-piridinil)fenil]-(fenil)metanona. RMN-1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,6 (m, 2 H) 8,1 (m, 1 H) 8,0 (dd, J=6,5, 2,5 Hz, 1H) 7,8 (d, J=7,9 Hz, 2 H) 7,7 (m, 3 H) 7,5 (m, 3 H).

Ejemplo 9, etapa 3: 5-fenil-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

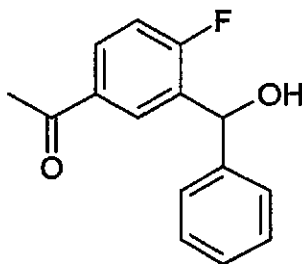
10 El mismo procedimiento usado en el ejemplo 3, etapa 3, se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó [2-fluoro-5-(4-piridinil)fenil](fenil)metanona en lugar de [2-fluoro-5-(4-piridinil)fenil](3-nitrofenil)metanona. Esto proporcionó 5-fenil-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina. RMN-1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 8,4 (td, J=5,0, 1,6 Hz, 2 H) 7,6 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1 H) 7,4 (m, 7 H) 7,2 (m, 1 H) 6,9 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,6 (s, 1 H) 3,9 (m, 2 H) 3,6 (m, 2 H).

Ejemplo 10: 4-(5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-7-il)-2-pirimidinamina

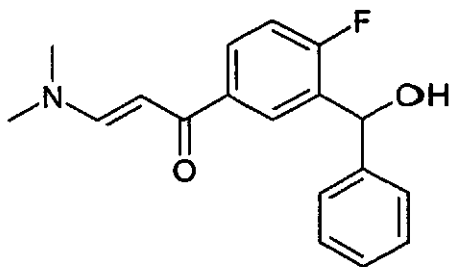
15

Ejemplo 10, etapa 1: (5-bromo-2-fluorofenil)(fenil)metanol

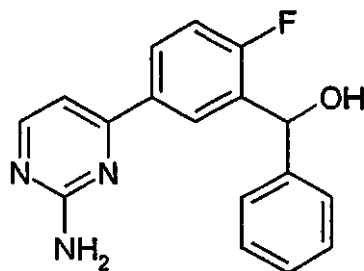
Se cargó un matraz de fondo redondo con 2-fluoro-5-bromobenzaldehído (1,01 g) y tetrahidrofurano (50 ml), situado bajo una atmósfera de nitrógeno, después se enfrió hasta -78°C . A esta solución se añadió una solución 1 M de bromuro de fenilmagnesio (5 ml). Se agitó la reacción durante 15 min, después se retiró del baño de frío y se dejó calentar hasta 0°C . Se logró la desactivación por la adición de agua y éter dietílico. Se recogió la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio, después se concentró a un aceite. La purificación usando cromatografía en gel de sílice proporcionó (5-bromo-2-fluorofenil)-(fenil)metanol como un aceite incoloro. RMN- ^1H (d_6 -dmsó): 7,68 (dd, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,32 (m, 4H), 7,23 (m, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,89 (d, 1H).

10 Ejemplo 10, etapa 2: 1-{4-fluoro-3-[hidroxi(fenil)metil]fenil}etanona

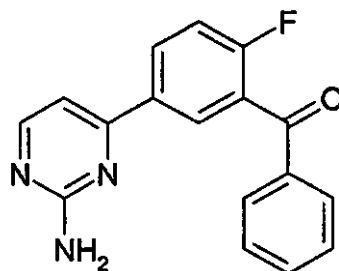
Se cargó un tubo de microondas de 5 con (5-bromo-2-fluorofenil)-(fenil)metanol (1 eq), tributil-(1-etoxivinil)estaño (1 eq), cloruro de tetraetilamonio (3 eq), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (10% en mol) y acetonitrilo (3,5 ml). Se calentó la reacción hasta 150°C durante una hora usando irradiación de microondas. Se concentró hasta sequedad la reacción y se añadió el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron sobre sulfato de magnesio las capas orgánicas, se filtró y después se concentró a un aceite. La purificación por cromatografía en gel de sílice proporcionó 1-{4-fluoro-3-[hidroxi(fenil)metil]fenil}etanona como un aceite. RMN- ^1H (d_6 -dmsó): 8,16 (dd, 1H), 7,89 (m, 1H), 7,18-7,34 (m, 6H), 6,14 (d, 1H), 5,93 (d, 1H), 2,53 (s, 3H).

Ejemplo 10, etapa 3: (2E)-3-(dimetilamino)-1-(4-fluoro-3-[hidroxi(fenil)-metil]fenil)-2-propen-1-ona

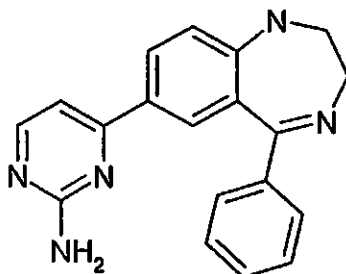
Se cargó un matraz de fondo redondo con 1-{4-fluoro-3-[hidroxi(fenil)-metil]fenil}etanona (140 mg) y dimetilformamida dimetilacetil (4 ml). Se calentó a reflujo la mezcla durante 18 h, después se concentró hasta sequedad. Se añadió el residuo en cloruro de metileno mínimo, después se añadió a éter dietílico en agitación rápida para inducir un sólido. Se recogieron los sólidos sobre filtro y se lavaron con éter dietílico para proporcionar (2E)-3-(dimetilamino)-1-(4-fluoro-3-[hidroxi(fenil)metil]fenil)-2-propen-1-ona como un polvo blanco (60 mg). 8,09 (dd, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (dd, 1H), 6,06 (d, 1H), 5,94 (d, 1H), 5,75 (d, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,88 (s, 3H).

Ejemplo 10, etapa 4: [5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-fluorofenil](fenil)metanol

Se cargó un tubo de microondas de 5 ml con (2E)-3-(dimetilamino)-1-(4-fluoro-3-[hidroxi(fenil)metil]fenil)-2-propen-1-ona (0,2 mmol), clorhidrato de guanidina (0,4 mmol), carbonato de potasio (0,6 mmol) y etanol (3,5 ml). Se calentó la reacción hasta 150°C durante 600 s usando irradiación de microondas. Se concentró hasta sequedad la reacción y se añadió el residuo en agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron sobre sulfato de magnesio las capas orgánicas, se filtró y se concentró hasta sequedad. La reconcentración a partir de éter dietílico proporcionó [5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-fluorofenil](fenil)metanol como una espuma blanca. RMN- H^1 (d_6 -dmsO): 8,34 (dd, 1H), 8,26 (d, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,21 (m, 2H), 7,05 (d, 1H), 6,67 (s a, 2H), 6,10 (d, 1H), 5,94 (d, 1H). Masa (ES+) = 296,1 (100%).

Ejemplo 10, etapa 5: [5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-fluorofenil](fenil)metanona

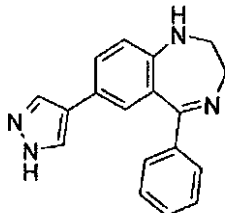
Se cargó un matraz de fondo redondo con [5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-fluorofenil](fenil)metanol y se disolvió en cloruro de metileno (10 ml). Se trató la solución resultante con periodinano de Dess-Martin y se agitó a temperatura ambiente durante 30min. Se desactivó la reacción con una solución saturada de bicarbonato de sodio, después se retiró la capa orgánica, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice para proporcionar [5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-fluorofenil](fenil)metanona (30 mg) como un polvo blanco. RMN- H^1 (d_6 -dmsO): 8,28 - 8,36 (m, 2H), 8,27 (dd, 1H), 7,79 (d, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,56 (t, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,71 (s a, 2H). Masa (ES+) = 294,1 (100%).

Ejemplo 10, etapa 6: 4-(5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-7-il)-2-pirimidinamina

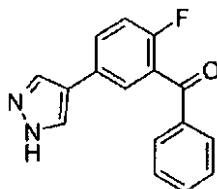
Se cargó un tubo de microondas de 5 ml con [5-(2-amino-4-pirimidinil)-2-fluorofenil](fenil)metanona (21 mg), etilendiamina (60 mg) y etanol (3 ml). Se calentó la mezcla hasta 180°C durante 900 s usando irradiación por microondas. Se concentró hasta sequedad el residuo, se trató con agua y se extrajo con acetato de etilo. Se secaron sobre sulfato de magnesio las capas orgánicas, se filtró y se concentró hasta sequedad. La reconcentración a partir de éter dietílico proporcionó 4-(5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-7-il)-2-pirimidinamina como un polvo

amarillo. RMN- ^1H (d_6 -dmso): 8,07 (d, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,32-7,46 (m, 5H), 6,82 (d, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,65 (t a, 1H), 6,35 (s a, 2H), 3,92 (m, 2H), 3,59 (m, 2H). Masa (ES+) = 316,1 (100%).

Ejemplo 12: 5-fenil-7-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

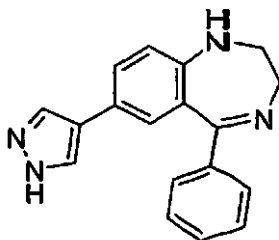


5 **Ejemplo 12, etapa 1: [2-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)fenil](fenil)metanona**

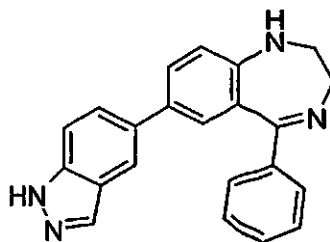
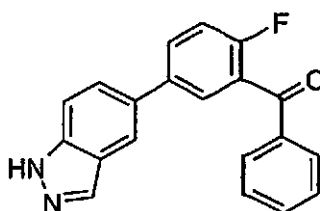


Se mezclaron los siguientes reactivos sin orden concreto y se calentó hasta 150°C en un microondas durante 1000 segundos: (5-bromo-2-fluorofenil)(fenil)metanona (del ejemplo 9, etapa 1) (253 mg, 0,91 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (533 mg, 1,9 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) (64 mg, 0,09 mmol), dimetoxietano (2 ml), etanol (1 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (0,9 ml, 1,9 mmol). Después, se filtró la mezcla de reacción a través de un tapón de celite, se aclaró con metanol y se concentró hasta sequedad. La purificación a partir de gel de sílice eluyendo con una solución al 50% de acetato de etilo y hexanos proporciona 2-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)fenil(fenil)metanona (95 mg, 0,35 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 13,0 ppm (s, 1 H) 8,2 (s, 1 H) 7,9 (s, 1 H) 7,9 (m, 1 H) 7,8 (m, 3 H) 7,7 (m, 1 H) 7,5 (m, 2H) 7,3 (dd, J = 8, 8 Hz, 1 H).

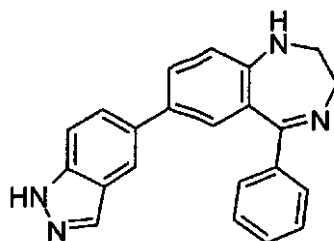
Ejemplo 12, etapa 2: 5-fenil-7-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina



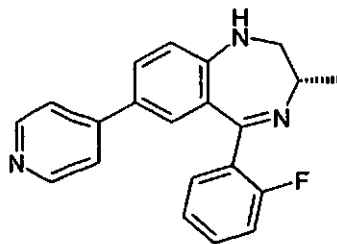
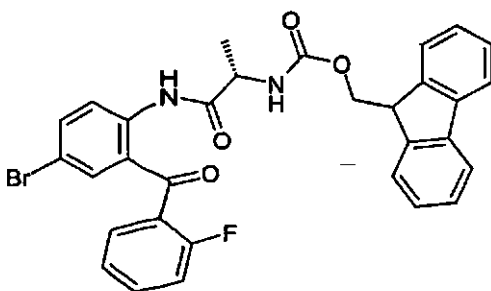
Se cargó un tubo de microondas de 5 ml con [2-fluoro-5-(1H-pirazol-4-il)fenil](fenil)metanona (36 mg, 0,13 mmol), etanol (4 ml) y etilendiamina (0,7 ml), después se calentó hasta 190°C durante 900 s usando irradiación por microondas. Se concentró hasta sequedad la reacción y se purificó sobre una prep-TLC, eluyendo con cloroformo metanólico al 15% para proporcionar 5-fenil-7-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina (3 mg, 0,01 mmol). RMN- ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7,6 (m, 4 H) 7,4 (m, 4 H) 7,1 (d, J=1,8 Hz, 1 H) 6,7 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 4,0 (m, 2 H) 3,9 (m, 2 H).

Ejemplo 13: 7-(1H-indazol-5-il)-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina**Ejemplo 13, etapa 1: [2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)fenil](fenil)metanona**

- 5 Se mezclaron los siguientes reactivos sin orden concreto y se calentó hasta 150°C en un microondas durante 1000 segundos: (5-bromo-2-fluorofenil)(fenil)metanona (del ejemplo 9, etapa 1) (278 mg, 1,0 mmol), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1H-indazol (486 mg, 2,0 mmol), diclorobis(trifenil-fosfina)paladio(II) (70 mg, 0,10 mmol), dimetoxietano (2 ml), etanol (1 ml) y una solución acuosa 2 M de carbonato de sodio (1 ml, 2,0 mmol). Después, se filtró la mezcla de reacción a través de un tapón de celite, se aclaró con metanol y se concentró hasta sequedad. La purificación a partir de gel de sílice eluyendo con una solución al 50% of acetato de etilo and hexanos proporciona
- 10 [2-fluoro-5-(1H-indazol-5-il)fenil](fenil)metanona (187 mg, 0,6 mmol). RMN-1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 13,1 (s, 1 H) 8,1 (s, 1 H) 8,1 (s, 1 H) 8,0 (m, J=5,9 Hz, 1 H) 7,8 (m, J=7,5 Hz, 3 H) 7,7 (m, 2 H) 7,6 (m, 3 H) 7,5 (dd, J=9,1, 9,1 Hz, 1 H).

Ejemplo 13, etapa 2: 7-(1H-indazol-5-il)-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

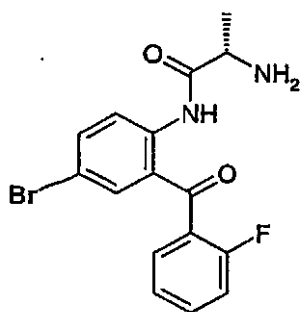
- 15 Se cargó un tubo de microondas de 5 ml con [2-fluoro-5-(1H-pirazol-5-il)fenil](fenil)metanona (122 mg, 0,38 mmol), etanol (4 ml) y etilendiamina (0,9 ml), después se calentó hasta 180°C durante 600 s usando irradiación por microondas. Se concentró hasta sequedad la reacción y se purificó sobre una prep-TLC, eluyendo con cloroformo metanólico al 20% para proporcionar 7-(1H-indazol-5-il)-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina (3 mg, x mmol).
- 20 RMN-1H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 13,0 (s, 1 H) 8,0 (d, J=1,0 Hz, 1 H) 7,7 (m, J=0,8 Hz, 1 H) 7,6 (m, 4 H) 7,4 (m, 4 H) 7,1 (d, J=2,1 Hz, 1 H) 6,9 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 6,3 (t, J=4,21 Hz, 1H) 4,0 (m, 2 H) 3,7 (m, 2 H).

Ejemplo 14: (3S)-5-(2-fluorofenil)-3-metil-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina**Ejemplo 14, etapa 1: [(1S)-2-((4-bromo-2-((2-fluorofenil)carbonil)fenil)amino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmtilo**

5

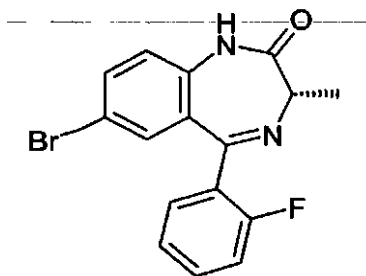
Se cargó un matraz de fondo redondo con (2-amino-5-bromofenil)(2-fluorofenil)metanona (3,5g, 11,9 mmol), [(1S)-2-cloro-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmtilo (4,7g, 14,2 mmol) y cloroformo (300 ml). Se calentó a reflujo la mezcla durante 3 h, después se concentró hasta sequedad. Se trató el residuo con agua, y precipitó un sólido. Esto se recogió y se trituró con éter dietílico antes del secado con aire para proporcionar [(1S)-2-((4-bromo-2-((2-fluorofenil)carbonil)fenil)amino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmtilo como un polvo amarillo claro. RMN-1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 7,8 (m, 11 H) 7,3 (m, 7H) 4,2 (m, 2H) 1,1 (d, J=7,1, 3H)

10

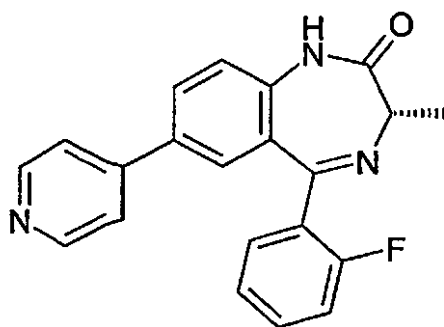
Ejemplo 14, etapa 2: N¹-{4-bromo-2-((2-fluorofenil)carbonil)fenil}-L-alaninamida

15

El mismo procedimiento usado en el ejemplo 1, etapa 2, se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó [(1S)-2-((4-bromo-2-((2-fluorofenil)carbonil)fenil)amino)-1-metil-2-oxoetil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmtilo (3 g, 5,10 mmol) en lugar de [2-((4-bromo-2-((2-fluorofenil)carbonil)fenil)amino)-2-oxoetil]carbamato de 9H-fluoren-9-ilmtilo. Esto dio N¹-{4-bromo-2-((2-fluorofenil)carbonil)fenil}-L-alaninamida como un polvo amarillo (1,3 g, 3,7 mmol). RMN-1H (400 MHz, DMSO-D6) δ 8,4 (d, 1 H) 7,8 (m, 1 H) 7,7 (m, 1 H) 7,6 (m, 1 H) 7,5 (m, 1 H) 7,4 (m, 2H) 4,2 (m, 1 H) 1,1 (d, J=7,1, 3 H).

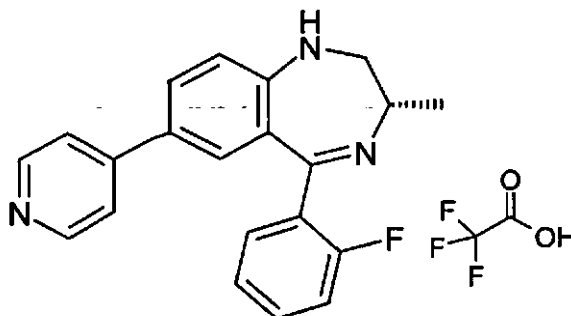
Ejemplo 14, etapa 3: (3S)-7-bromo-5-(2-fluorofenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

5 El mismo procedimiento usado en el ejemplo 1, etapa 3 se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó N¹-{4-bromo-2-[(2-fluorofenil)carbonil]fenil}-L-alaninamida (0,43 g, 1,2 mmol) en lugar de N¹-{4-bromo-2-[(2-fluorofenil) carbonil]-fenil}glicinamida, para proporcionar (3S)-7-bromo-5-(2-fluorofenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin -2-ona como una espuma amarilla. RMN-1H (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 10,7 (s, 1 H) 7,7 (dd, J=8,8, 2,4 Hz, 1 H) 7,5 (m, 2 H) 7,3 (t, J=7,5 Hz, 1 H) 7,2 (m, 2 H) 7,2 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 3,7 (q, J=6,5 Hz, 1 H) 1,5 (m, 3 H).

Ejemplo 14, etapa 4: (3S)-5-(2-fluorofenil)-3-metil-7-(4-piridinil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

10 El mismo procedimiento usado en el ejemplo 1, etapa 5 se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó (3S)-7-bromo-5-(2-fluorofenil)-3-metil-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (0,062 g, 0,18 mmol) en lugar de 7-bromo-5-(2-fluorofenil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina, para proporcionar (3S)-5-(2-fluorofenil)-3-metil-7-(4-piridinil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona como un sólido blanco (14 mg, 0,04 mmol).

15 RMN-1H (400 MHz, acetona) δ ppm 9,8 (s, 1 H) 8,6 (m, 2 H) 8,0 (dd, J=8,6, 2,2 Hz, 1 H) 7,7 (m, 1 H) 7,6 (dd, J=5,7, 1,5 Hz, 1 H) 7,5 (m, 4 H) 7,3 (td, J=7,5, 1,1 Hz, 1 H) 7,1 (ddd, J=10,1, 8,9, 1,1 Hz, 1 H) 3,9 (q, J=6,4 Hz, 1 H) 1,7 (d, J=6,4 Hz, 3 H).

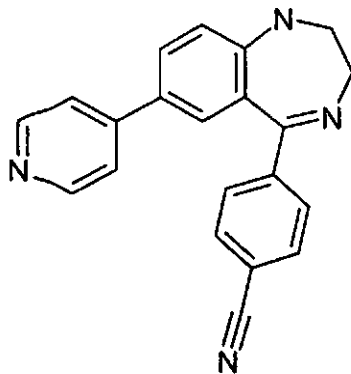
Ejemplo 14, etapa 5: Trifluoroacetato de (3S)-5-(2-fluorofenil)-3-metil-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

20 El mismo procedimiento usado en el ejemplo 1, etapa 4 se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó (3S)-5-(2-fluorofenil)-3-metil-7-(4-piridinil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona en lugar de 7-bromo-5-(2-

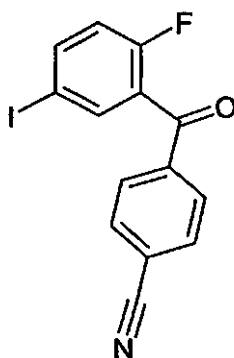
fluoro -fenil)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona, para proporcionar trifluoroacetato de (3S)-5-(2-fluorofenil)-3-metil-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina como un sólido blanco (0,009 g, 0,02 mmol).

RMN-1H (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,4 (d, J=6,9 Hz, 3 H) 3,7 (s, 2 H) 4,3 (m, 1 H) 7,3 (d, J=9,3 Hz, 2 H) 7,3 (s, 2 H) 7,6 (m, 2 H) 7,8 (m, 2 H) 8,0 (dd, J=9,1, 2,2 Hz, 1 H) 8,6 (d, J=6,0 Hz, 1 H) 9,2 (s, 1 H).

5 **Ejemplo 15: 4-[7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-5-il]benzonitrilo**

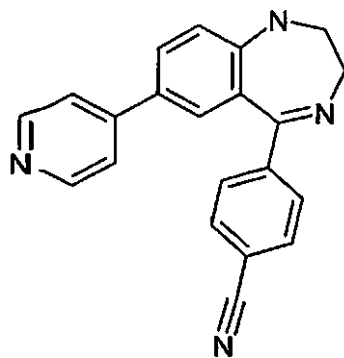


Ejemplo 15, etapa 1: 4-[(2-fluoro-5-yodofenil)carbonil]benzonitrilo



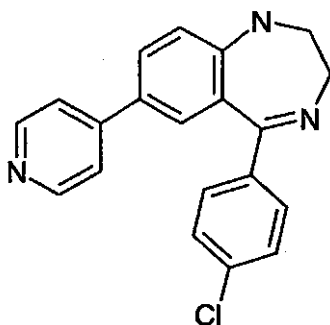
- 10 El mismo procedimiento que se usó en el ejemplo 3, etapa 1 se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó 4-formilbenzonitrilo en lugar de 3-nitrobenzaldehído, para proporcionar 4-[(2-fluoro-5-yodofenil) carbonil]benzonitrilo como un polvo blanquecino. RMN-1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 6,9 (m, 1H) 7,8 (d, J=8,6 Hz, 2 H) 7,90-7,82 (m, 4 H)

Ejemplo 15, etapa 2: 4-[7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-5-il]benzonitrilo

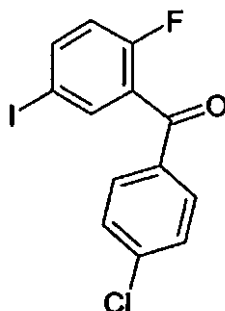


- 5 El mismo procedimiento que se usó en el ejemplo 4, etapa 2, se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó 4-[(2-fluoro-5-yodofenil)carbonil]benzonitrilo en lugar de (2-fluoro-5-yodofenil)(3-nitro-fenil)metanona para proporcionar 4[7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-5-il]benzonitrilo como un polvo blanquecino. RMN-1H (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 8,4 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 7,6 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 1 H) 7,4 (q, J=8,7 Hz, 3 H) 7,4 (m, 2 H) 7,2 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 6,9 (d, J=8,8 Hz, 1H) 6,7 (t, J=3,8 Hz, 1 H) 3,9 (dd, J=4,3, 3,6 Hz, 2 H) 3,6 (m, 2 H).

Ejemplo 16: 5-(4-clorofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

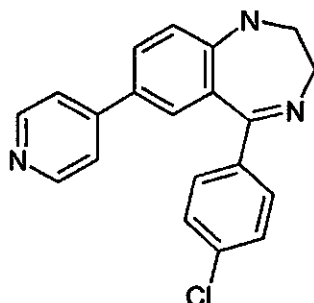


Ejemplo 16, etapa 1: (4-clorofenil)(2-fluoro-5-yodofenil)metanona

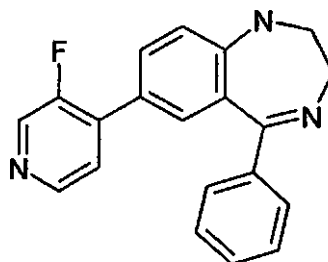
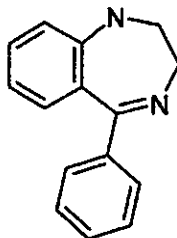


- 10 El mismo procedimiento que se usó en el ejemplo 3, etapa 1 se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó 4-clorobenzaldehído en lugar de 3-nitrobenzaldehído, para proporcionar (4-clorofenil) (2-fluoro-5-yodofenil)metanona como un polvo blanco. RMN-1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) d ppm 7,9 (m, 1 H) 7,8 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,7 (dd, J=9,0, 5,2 Hz, 1 H) 7,7 (dd, J=9,0, 5,2 Hz, 1 H) 7,5 (d, J=8,8 Hz, 2 H) 7,0 (t, J=9,2 Hz, 1 H).

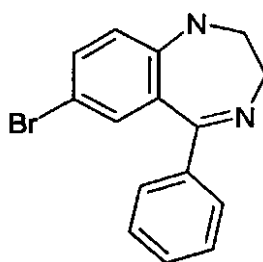
Ejemplo 16, etapa 2: 5-(4-clorofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina



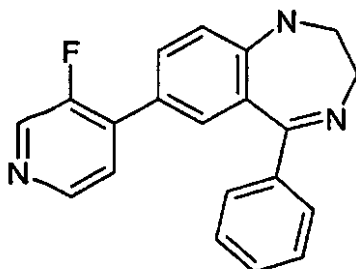
- 15 El mismo procedimiento que se usó en el ejemplo 4, etapa 2, se usó para preparar este compuesto, excepto porque se usó (4-clorofenil)(2-fluoro-5-yodofenil)metanona en lugar de (2-fluoro-5-yodofenil)(3-nitro-fenil)metanona para proporcionar 5-(4-clorofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina como un polvo blanquecino. RMN-1H (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 8,4 (d, J=6,0 Hz, 2 H) 7,8 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,6 (td, J=8,7, 1,9 Hz, 3 H) 7,2 (d, J=2,4 Hz, 1 H) 7,4 (m, 2 H) 6,9 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,8 (s, 1 H) 4,0 (d, J=4,2 Hz, 2 H) 3,6 (s, 2 H).
- 20

Ejemplo 17: 7-(3-fluoropiridin-4-il)-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina**Ejemplo 17, etapa 1: 5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina**

- 5 Se cargó un tubo de microondas de 5 ml con 2-fluorobenzofenona (0,40 g), etilendiamina (0,40 g) y etanol (4 ml). Se calentó la mezcla en un microondas a 180°C durante 10 minutos. Se concentraron los contenidos a un aceite y se disolvió en cloruro de metileno. Se purificó la solución resultante por cromatografía en gel de sílice. Se eluyó cualquier benzofenona no reactiva con cloruro de metileno y después se eluyó el producto deseado con acetato de etilo al 70% en hexanos. Se concentraron fracciones deseadas para proporcionar 5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina como un sólido cristalino amarillo. RMN- H^1 (d_6 -dmsó): 7,30-7,42 (m, 5H), 7,12 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,49 (dd, 1H), 6,05 (t a, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,56 (m, 2H).

Ejemplo 17, etapa 2: 7-bromo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

- 15 Se cargó un matraz de fondo redondo con 5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina (1,0 g) y tetrahidrofurano. Se trató una mezcla con N-bromosuccinimida (1,1 equiv.), después se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. Después se trató la reacción con un exceso de sulfito de sodio y se concentró la mezcla hasta sequedad. Se disolvió el residuo en agua y después se extrajo con acetato de etilo. Se secaron sobre sulfato de magnesio los extractos orgánicos, se filtró y se concentró a un aceite. Se indujeron los sólidos a partir de una mezcla de cloruro de metileno/éter dietílico y se recogió sobre filtro. Se lavaron los sólidos con éter dietílico, después se secaron al aire para proporcionar 7-bromo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina (0,60 g). RMN- H^1 (d_6 -dmsó): 7,38-7,44 (m, 5H), 7,26 (dd, 1H), 6,86 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,41 (t a, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,55 (m, 2H).

Ejemplo 17, etapa 3: 7-(3-fluoropiridin-4-il)-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

Se cargó un tubo de microondas de 5 ml con 7-bromo-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina (50 mg), dimetilformamida (3,5 ml), ácido 3-fluoro-4-piridilborónico (2 equiv), carbonato de potasio (2 equiv), cloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio (10% en mol), y agua (0,7 ml). Se calentó la mezcla en un microondas a 150°C durante 5 min, después se enfrió y se concentró hasta sequedad. Se añadió el residuo en acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se concentró el filtrado hasta sequedad y se trituro el residuo éter dietílico. Se recogieron los sólidos resultantes sobre filtro, después se purificó usando cromatografía en capa fina preparativa. Se eluyeron las placas con metanol al 12,5% en cloroformo, y se recogió la banda deseada para proporcionar 7-(3-fluoropiridin-4-il)-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina como un polvo amarillo. RMN- H^1 (d_6 -dmsd): 8,45 (d, 1H), 8,32 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (m, 2H), 7,36-7,42 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,78 (t a, 1H), 3,96 (m, 2H), 3,60 (m, 2H).

DATOS BIOLÓGICOS**Ensayo de ROCK cinasa:**

Se determinó la actividad del inhibidor de ROCK usando dominio de ROCK1 cinasa recombinante humana (aminoácido 2-543) expresada en células Sf9 (véase el documento WO9967283). Se purificó la enzima usando una columna NTA Su-tag y cromatografía de HPLC Source15. El ensayo de la actividad de Rock-1 implicó la incubación con sustrato de péptido y ATP 33 , la posterior incorporación de P 33 en el péptido se cuantificó por ensayo de proximidad de Centelleo (SPA - Amersham Pharmacia).

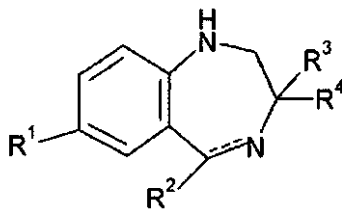
Para la determinación de CI $_{50}$, se disolvieron normalmente los compuestos de prueba a 10 mM en DMSO al 100%, con la posterior dilución en serie en DMSO al 100%. Se sometieron a ensayo normalmente los compuestos sobre un intervalo de dilución de once puntos con una concentración en el ensayo de 50 μ M a 0,8 nM, en diluciones de 3 veces. Se calcularon los valores de CI $_{50}$ por software de ajuste de curvas diseñado a medida y después se convirtió a pCI $_{50}$.

Se realizaron ensayos en placas de 384 pocillos, de pared blanca, opacas, en un volumen de ensayo total de 20 μ l. Los ensayos contenían: hROCK1 1nM; péptido biotinilado 1 μ M (biotin-Ahx-AKRRRLSSLRA-CONH $_2$); ATP 1 μ M; 1,85 kBq por pocillo ATP(γ - 33 P); Hepes 25 mM pH 7,4; MgCl $_2$ 15 mM; BSA al 0,015%. Se incubaron las reacciones a 22°C durante 120 minutos, después se terminó por la adición de una solución de 50 μ l que contenía EDTA 60mM y perlas de PVT SPA con estreptavidina. Se añadieron las perlas de SPA hasta una concentración de 0,14 mg por pocillo. Se dejaron incubar las placas a 22°C durante 10 minutos antes de centrifugación a 1500 rpm durante 1 minuto. Se cuantificó la incorporación P 33 por recuento de centelleo en un TopCount de Packard.

Todos los ejemplos 1-17 ejemplificados se llevaron a cabo con el ensayo indicado y mostraron actividad inhibidora frente a Rock-1 con un pCI $_{50}$ de 5,0 o mayor.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



(I)

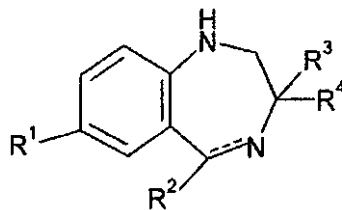
en la que

5 la línea de puntos representa un enlace o que el enlace está ausente;

R¹ representa pirazolilo, piridinilo opcionalmente sustituido con halo, pirimidinilo opcionalmente sustituido con NH₂ o indazolilo;

10 R² representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del alquilo C₁₋₆, CN, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₅, NO₂ y halógeno; o un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N o S opcionalmente sustituido con un grupo heteroarilo de 5 miembros; R³ y R⁴ independientemente representan H o alquilo C₁₋₆; o una sal, o un solvato del mismo.

2. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, de fórmula (I):



(I)

15 en la que

la línea de puntos representa un enlace o que el enlace está ausente;

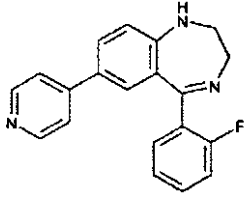
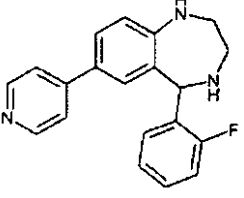
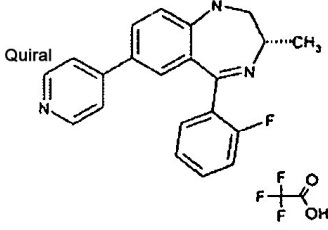
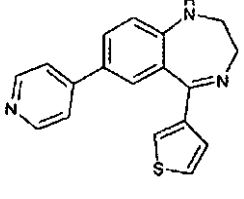
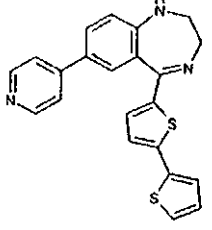
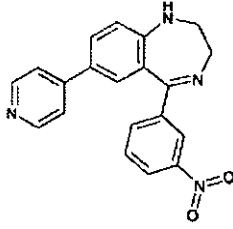
R¹ representa pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo opcionalmente sustituido por NH₂, o indazolilo;

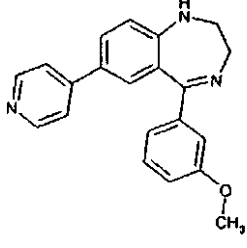
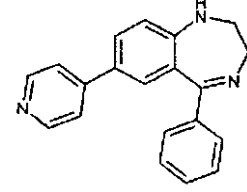
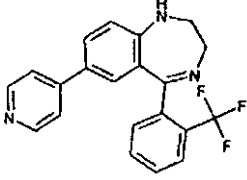
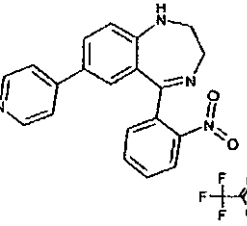
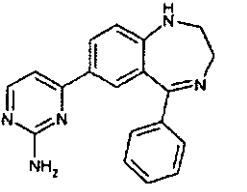
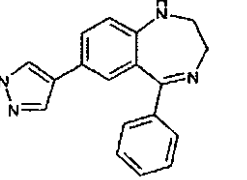
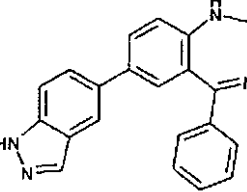
20 que R² representa fenilo [opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆, CN, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, NO₂, y halógeno]; o un grupo heteroarilo de 5 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados de O, N o S [opcionalmente sustituido por un grupo heteroarilo de 5 miembros];

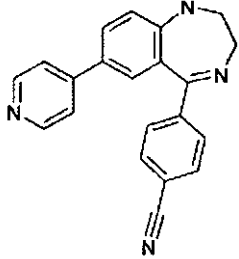
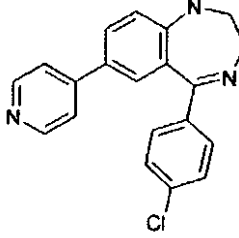
R³ y R⁴ independientemente representa H o alquilo C₁₋₆;

o una sal, o un solvato, del mismo.

3. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, seleccionado del grupo:

Estructura	Nombre
	5-(2-fluorofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	5-(2-fluorofenil)-7-(4-piridinil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina
	(3S)-5-(2-fluorofenil)-3-metil-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	7-(4-piridinil)-5-(3-tienil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	5-(2,2'-bitien-5-il)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	5-(3-nitrofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

	5-[3-(metiloxi)fenil]-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	5-fenil-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	7-(4-piridinil)-5-[2-(trifluorometil)fenil]-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	5-(2-nitrofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	4-(5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-7-il)-2-pirimidinamina
	5-fenil-7-(1H-pirazol-4-il)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina
	7-(1H-indazol-5-il)-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina

	<p>4-[7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepin-5-il]benzoniitrilo</p>
	<p>5-(4-clorofenil)-7-(4-piridinil)-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina</p>

o una sal, o un solvato, del mismo.

4. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal, o un solvato del mismo y uno o más vehículos, diluyentes y excipientes farmacéuticamente aceptables.

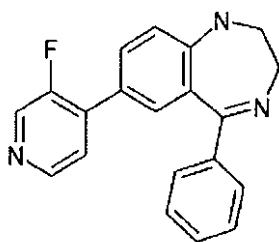
5. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal, o un solvato del mismo para su uso en el tratamiento.

6. Uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal, o un solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por actividad de ROCK inapropiada.

10. 7. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal, o un solvato del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno mediado por actividad de ROCK inapropiada.

8. Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

7-(3-fluoropiridin-4-il)-5-fenil-2,3-dihidro-1H-1,4-benzodiazepina



15 o una sal, o un solvato, del mismo.