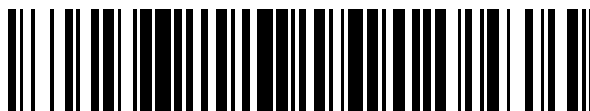


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 477 221**

51 Int. Cl.:

C07D 243/12	(2006.01)	C07D 495/04	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 401/06	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01)	C07D 403/06	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 403/14	(2006.01)
C07D 407/14	(2006.01)	C07D 405/14	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)	C07D 413/06	(2006.01)
C07D 409/14	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	C07D 519/00	(2006.01)
C07D 417/14	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 491/048	(2006.01)	C07D 215/227	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.08.2010 E 10751720 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.04.2014 EP 2467364**

54 Título: **Compuestos que contienen nitrógeno y sus composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la fibrilación auricular**

30 Prioridad:

21.08.2009 US 235973 P
21.08.2009 US 235981 P
21.08.2009 US 235983 P
29.06.2010 US 359686 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.07.2014

73 Titular/es:

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
9, Kanda-Tsukasa-machi 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo 101-8535, JP

72 Inventor/es:

OSHIMA, KUNIO;
MATSUMURA, SHUUJI;
YAMABE, HOKUTO;
ISONO, NAOHIRO;
TAKEMURA, NORIAKI;
TAIRA, SHINICHI;
OSHIYAMA, TAKASHI;
MENJO, YASUHIRO;
NAGASE, TSUYOSHI;
UEDA, MASATAKA;
KOGA, YASUO;
NAKAYAMA, SUNAO;
TSUJIMAE, KENJI;
ONOGAWA, TOSHIYUKI;
TAI, KUNINORI y
ITOTANI, MOTOHIRO

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 477 221 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

Compuestos que contienen nitrógeno y sus composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la fibrilación auricular.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto que contiene nitrógeno y a una composición farmacéutica que lo contiene.

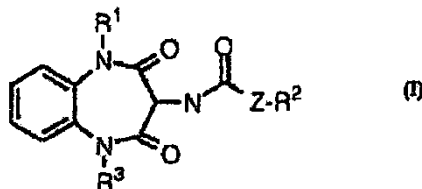
10 **Antecedentes de la técnica**

La fibrilación auricular (en adelante denominada "FA") es el tipo más frecuentemente observado de arritmia en la exploración clínica. Aunque no es una arritmia letal, la FA causa embolismo cerebral cardiogénico y por lo tanto se admite como una arritmia que afecta en gran medida al pronóstico vital y a la CdV. Es conocido que la probabilidad de aparición de FA se incrementa con la edad y que los episodios repetidos de FA conducen a FA crónica (grave) (The Journal of American Medical Association 285:2370-2375, 2001, y Circulation 114:119-123, 2006).

Para prevenir la FA crónica, que provoca una dificultad para restaurar el ritmo sinusal e incrementa el riesgo de embolismo cerebral cardiogénico, se requiere la desfibrilación temprana y la posterior prevención de la recurrencia (mantenimiento del ritmo sinusal). Los fármacos antiarrítmicos (clases I y III) se utilizan más comúnmente como farmacoterapia, causando simultáneamente efectos secundarios graves tales como un efecto proarrítmico (Am. J. Cardiol. 72:B44-B49, 1993).

La aparición de la FA resulta desencadenada por una contracción auricular prematura con causas subyacentes tales como el retraso de la conducción intraauricular, el acortamiento y heterogeneidad del periodo refractario auricular (Nature Reviews Drug Discovery 4:899-910, 2005). Es conocido que la prolongación del periodo refractario del músculo auricular puede detener la FA (desfibrilación) o evitar la incidencia de la FA. La duración del potencial de acción del músculo cardíaco de los mamíferos está determinado predominantemente por canales de K^+ dependientes del voltaje. La inhibición de los canales de K^+ prolonga la duración del potencial de acción miocárdico, lo que resulta en la prolongación del periodo refractario (Nature Reviews Drug Discovery 5:1034-49, 2006). El mecanismo de acción de los fármacos antiarrítmicos de clase III (por ejemplo el dofetilida) es la inhibición de la corriente rectificadora retrasada de salida rápida de K^+ (I_{Kr}), la corriente de K^+ codificada por HERG. Sin embargo, debido a que I_{Kr} se encuentra presente tanto en las aurículas como en los ventrículos, dichos fármacos podrían provocar arritmias ventriculares, tales como "torsades de pointes" (Trends Pharmacol. Soc. 22:240-246, 2001).

La corriente rectificadora retrasada de salida ultrarrápida de K^+ (I_{Kur}), la corriente de K^+ codificada por Kv1.5, se ha identificado como un canal de K^+ que se expresa específicamente sólo en las aurículas humanas (Circ. Res. 73:1061-1076, 1993; J. Physiol. 491:31-50, 1996, y Cric. Res. 80:572-579, 1997). La corriente de potasio muscarínico (I_{KACH}) codificada por dos genes denominados GIRK1 y GIRK4, es conocida como un canal de K^+ expresado específicamente en aurículas humanas (Nature 374:135-141, 1995). De acuerdo con lo anteriormente expuesto, una sustancia farmacológicamente aceptable que bloquee selectivamente la corriente I_{Kur} (el canal de Kv1.5) o la corriente I_{KACH} (canal de GIRK1/4) puede actuar selectivamente sobre el músculo auricular y se considera eficaz en la exclusión del efecto proarrítmico causado por la duración prolongada del potencial de acción del músculo ventricular. El documento nº WO 96/40655 A1 se refiere a compuestos representados por la fórmula estructural (I) que resultan útiles en el tratamiento de la arritmia.



El documento nº WO 01/10216 A1 se refiere a compuestos 1H-benzo[e][1,4]diazepín-2-ona que son antagonistas de IK selectivos, a un método de tratamiento o prevención de las arritmias cardíacas, tales como la ectopia auricular, supraventricular y ventricular, las taquicardias, el aleteo o fibrilación, incluyendo las arritmias auriculares, supraventriculares y ventriculares resultantes de lesiones isquémicas miocárdicas, y a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos 1H-benzo[e][1,4]diazepín-2-ona.

55 **Sumario de la invención**

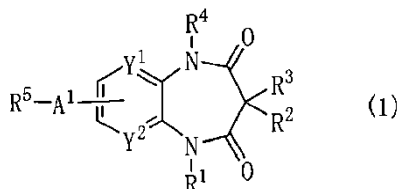
Se ha realizado una investigación exhaustiva en el contexto de la presente invención para desarrollar un compuesto que bloquee la corriente I_{Kur} (canal de Kv1.5) y/o la corriente I_{KACH} (canal de GIRK1/4) potentemente y más selectivamente que otros canales de K^+ . En consecuencia, se ha descubierto que un nuevo compuesto de diazepina representado por la fórmula general (1), a continuación, podría ser el compuesto deseado. La presente invención se

ha llevado a cabo basándose en los resultados anteriormente indicados.

La presente invención proporciona compuestos de diazepina y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de diazepina tal como se resume en los ítems 1 a 14, a continuación.

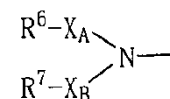
5

Ítem 1. Un compuesto de diazepina representado por la fórmula general (1):



(1)

10 o una sal del mismo, en la que R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-8} o alcoxi- C_{1-6} ; alquilo- C_{1-6} ; R^2 y R^3 puede encontrarse unidos formando un alquilenos- C_{1-6} ; A^1 es alquilenos- C_{1-6} sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilos; Y^1 e Y^2 son, cada uno independientemente, $-N=$ o $-CH=$; R^5 es un grupo representado por



15

en el que R^6 y R^7 son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-6} , arilo o un grupo heterocíclico, cada uno de los cuales se encuentra sustituido opcionalmente; R^6 y R^7 pueden encontrarse unidos formando un anillo conjuntamente con el grupo contiguo $-X_A-N-X_B$; X_A y X_B son, cada uno independientemente, un enlace, alquilenos, alquilenos- C_{2-6} , $-CO-$, $-SO_2-$ o $-COHN-$, en el que cada una de las cadenas alquilenos y alquilenos- C_{2-6} puede contener opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de $-S-$, $-C(=S)-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-O-$, $-NH-$, $-CONH-$ y $-SO_2NH-$, y el átomo de hidrógeno (H) unido al átomo de nitrógeno (N) en X_A y X_B se encuentra sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste de alquilo- C_{1-6} , fenil-alquilo- C_{1-6} y fenilo.

25

Ítem 2. Un compuesto de diazepina o una sal del mismo según el Ítem 1, en el que R^6 y R^7 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-8} , arilo o grupo heterocíclico, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente, y X_A y X_B son, cada uno independientemente, un enlace, alquilenos- C_{1-6} , alquilenos- C_{2-6} , $-CO-$, $-SO_2-$, alquilenos- $C_{1-6}-SO_2-$, alquilén- $C_{1-6}-CO-$, alquilenén- $C_{2-6}-CO-$, alquilén- $C_{1-6}-CO-N$ (alquilo- C_{1-6})-alquilenos- $C_{1-6}-$, $-N$ (alquil- C_{1-6})-alquilenos- $C_{1-6}-$, $-CO-N$ (alquil- C_{1-6})-alquilenos- $C_{1-6}-$, $-O$ -alquilenos- $C_{1-6}-$, $-N$ (fenilalquil- C_{1-6})-alquilenos- $C_{1-6}-$, $-CO$ -alquilenos- $C_{1-6}-CO-$, $-CO-NH$ -alquilenos- $C_{1-6}-$, alquilén- $C_{1-6}-N$ (alquilén- C_{1-6})-alquilenos- $C_{1-6}-$, alquilén- $C_{1-6}-N$ (alquilo- C_{1-6})-alquilenos- $C_{1-6}-O-$, alquilén- $C_{1-6}-NH$ -alquilenos- $C_{1-6}-$, alquilén- $C_{1-6}-SO_2-NH$ -alquilenos- $C_{1-6}-$, $-N$ (alquil- C_{1-6})- CO -alquilenos- $C_{1-6}-$, $-N$ (alquil- C_{1-6})-alquilén- $C_{1-6}-CO-$, $-N$ (alquil- C_{1-6})-alquilén- $C_{1-6}-N$ (alquil- C_{1-6})-alquilenos- $C_{1-6}-$, $-N$ (fenil)-alquilén- $C_{1-6}-CO-$, $-N$ (fenil)-alquilén- $C_{1-6}-CO-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO$ -alquilenos- $C_{1-6}-$, $-NH$ -alquilenos- $C_{1-6}-$, $-O$ -alquilén- $C_{1-6}-CO-N$ (alquil- C_{1-6})-alquilenos- $C_{1-6}-$, $-O$ -alquilén- $C_{1-6}-CO-$, $-NH$ -alquilén- $C_{1-6}-CO-N$ (alquil- C_{1-6})-alquilenos- $C_{1-6}-$, $-S$ -alquilén- $C_{1-6}-CO-N$ (alquil- C_{1-6})-alquilenos- $C_{1-6}-$, $-SO_2-N$ (alquil- C_{1-6})-alquilenos- $C_{1-6}-$, $-SO_2-NH$ -alquilenos- $C_{1-6}-$, alquilenén- $C_{2-6}-CO-N$ (alquil- C_{1-6})-alquilenos- $C_{1-6}-$, alquilén- $C_{1-6}-N$ (fenil-alquil- C_{1-6})-alquilenos- $C_{1-6}-$, $-N$ (fenil-alquil- C_{1-6})-alquilenos- $C_{1-6}-$, $-N$ (fenil)-alquilén- $C_{1-6}-CO-N$ (alquil- C_{1-6})-alquilenos- $C_{1-6}-$, o $-CO$ -alquilén- $C_{1-6}-O-$.

40

Ítem 3. Un compuesto de diazepina o una sal del mismo según el Ítem 2, en el que R^6 y R^7 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-8} , arilo o grupos monocíclicos o policíclicos saturados o insaturados que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre el grupo que consiste de oxígeno, azufre y nitrógeno, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente.

45

Ítem 4. Un compuesto de diazepina o una sal del mismo según el Ítem 3, en el que R^6 y R^7 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , cicloalquilo- C_{3-8} , fenilo, naftilo, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazolilo, benzotiazolilo, indolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, benzotienilo, bencimidazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 2,3-dihidrobenzo[b]furilo, benzofurilo, indazolilo, furo[2,3-c]piridilo, 6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, 4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridilo, furo[2,3-b]piridilo, 6,7-dihidrofuro[2,3-b]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, 6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, 4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridilo, tieno[2,3-b]piridilo, 6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridilo, benzo[1,3]dioxolilo, bencisoxazolilo, pirazolo[2,3-a]piridilo, indolizínilo, 2,3-dihidroindolilo, isoquinolilo, 1,2-dihidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1H-isoquinolilo, carbostirilo, 3,4-dihidrocarbostirilo, quinolilo, 1,4-dihidroquinolilo, 1,2-dihidroquinolilo, 3,4-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, pirido[3,4-d]imidazolilo, pirido[2,3-d]imidazolilo, cromanilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolilo, 3,4-dihidroisoquinolilo,

55

naftiridinilo, 1,4-benzodioxanilo, cinolinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidrobenz-1,4-oxazinilo, azetidino, 1,2,4-oxadiazolilo y azepanilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente.

5 Ítem 5. Un compuesto de diazepina o una sal del mismo según el Ítem 4, en el que R⁶ y R⁷ se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste de los sustituyentes (1) a (54) siguientes:

(1) hidrógeno;

10 (2) alquilo-C₁₋₆;

(3) cicloalquilo-C₃₋₈ sustituido opcionalmente con uno o más fenil-alcoxi-C₁₋₆;

15 (4) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de (4-1) a (4-27), a continuación:

(4-1) ciano;

(4-2) hidroxilo;

20 (4-3) halógeno;

(4-4) alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₆, imidazolilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolilo y morfolinilo;

25 (4-5) alcoxi-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de amino y alquilamino-C₁₋₆;

(4-6) piridilo;

30 (4-7) tienilo;

(4-8) piperazinilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C₁₋₆;

35 (4-9) fenilo;

(4-10) pirazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;

(4-11) pirimidinilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;

40 (4-12) piperidilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;

(4-13) furilo;

45 (4-14) carboxi;

(4-15) alcoxycarbonilo-C₁₋₆;

50 (4-16) amino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo-C₁₋₆, alcanoilo-C₁₋₆ y alquilsulfonilo-C₁₋₆;

(4-17) alquiltio-C₁₋₆;

(4-18) triazolilo;

55 (4-19) imidazolilo;

(4-20) pirrolidinilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;

60 (4-21) alquilsulfonilo-C₁₋₆;

(4-22) alquilendioxi-C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;

(4-23) nitro;

65 (4-24) oxazolilo;

- (4-25) tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (4-26) alcanilo-C₁₋₆, y
- 5 (4-27) morfolinilo;
- (5) naftilo;
- 10 (6) furilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con halógeno, carboxi, sulfo, piridilo, alcoxycarbonilo-C₁₋₆ y fenilo;
- (7) tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo-C₁₋₆, alquilendioxo-C₁₋₄, carboxi, halógeno, piridilo, alcoxi-C₁₋₆, alcoxycarbonilo-C₁₋₆, oxazolilo y furilo;
- 15 (8) imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de fenilo, alquilo-C₁₋₆ y halógeno;
- (9) pirazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con halógeno o alcoxi-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₈, halógeno, fenilo sustituido
- 20 opcionalmente con alcoxi-C₁₋₆, furilo y tienilo;
- (10) oxazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo-C₁₋₆ y fenilo;
- 25 (11) isoxazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de fenilo, alquilo-C₁₋₆, tienilo y furilo;
- (12) tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con halógeno o alcoxi-C₁₋₆, fenilo, fenoxi y alcanilamino-C₁₋₆;
- 30 (13) pirrolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo-C₁₋₆ y alcoxycarbonilo-C₁₋₆;
- (14) triazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- 35 (15) piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de los (15-1) a (15-14) siguientes:
- (15-1) halógeno;
- 40 (15-2) ciano;
- (15-3) amino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alcanilo-C₁₋₆ y alquilsulfonilo-C₁₋₆;
- 45 (15-4) alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, alcoxi-C₁₋₆, alcaniloxi-C₁₋₆, cicloalquilamino-C₃₋₈, alquilamino-C₁₋₆, alcanilamino-C₁₋₆, hidroxilo y pirrolidinilo sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilos;
- 50 (15-5) oxo;
- (15-6) hidroxilo;
- (15-7) alcoxi-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más fenilos;
- 55 (15-8) pirrolidinilo;
- (15-9) alcanilo-C₁₋₆;
- 60 (15-10) morfolinilo;
- (15-11) fenoxi;
- (15-12) pirazolilo;
- 65 (15-13) tienilo; y

(15-14) N-óxido

- 5 (16) pirimidinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo-C₁₋₆ y fenilo;
- (17) piridazinilo;
- 10 (18) pirazinilo sustituido opcionalmente con uno o más fenil-alcoxi-C₁₋₆;
- (19) imidazo[2,1-b]tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;
- (20) tieno[2,3-b]pirazinilo;
- 15 (21) 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más fenilos;
- (22) benzotiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- 20 (23) indolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo-C₁₋₆, alcanoil-C₁₋₆ y halógeno;
- (24) imidazo[1,2-a]piridilo o imidazo[1,5-a]piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- 25 (25) benzotienilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (26) bencimidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- 30 (27) 2,3-dihidrobenzo[b]furilo;
- (28) benzofurilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;
- (29) indazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C₁₋₆;
- 35 (30) furo[2,3-c]piridilo o 6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo y alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con alcoxi-C₁₋₆;
- 40 (31) furo[3,2-c]piridilo o 4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridilo, cada uno de los cuales se sustituyó opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo, alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con halógeno o alcoxi-C₁₋₆, halógeno, furilo, piridilo y fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de amino y alcoxi-C₁₋₆;
- 45 (32) tieno[2,3-c]piridilo o 6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de grupo oxo y alquilo-C₁₋₆;
- (33) tieno[3,2-c]piridilo o 4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo y alquilo-C₁₋₆;
- 50 (34) tieno[2,3-b]piridilo;
- (35) benzo[1,3]dioxolilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;
- 55 (36) bencisoxazolilo;
- (37) pirazolo[2,3-a]piridilo;
- (38) indolizinilo;
- 60 (39) 2,3-dihidroindolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo, alquilo-C₁₋₆ y alcanoil-C₁₋₆;
- (40) isoquinolilo o 1,2-dihidroisoquinolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo-C₁₋₆, halógeno y oxo;
- 65 (41) 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;

- (42) quinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de amino sustituido opcionalmente con no o dos alquilos-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆ y oxo,
- 5 (43) 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo-C₁₋₆, piridil-alquilo-C₁₋₆, aralquilo, alcoxi-C₁₋₆ y oxo;
- (44) 1,2-dihidroquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de amino sustituido opcionalmente con uno o dos alquilos-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆ y oxo;
- 10 (45) cromanilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C₁₋₆;
- (46), 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;
- 15 (47) 3,4-dihidroisoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;
- (48) naftiridinilo;
- (49) 1,4-benzodioxanilo;
- 20 (50) cinolinilo;
- (51) quinoxalinilo;
- 25 (52) 2,3-dihidrobenz-1,4-oxazinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo-C₁₋₆ y oxo;
- (53) 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo-C₁₋₆ y oxo; y
- 30 (54) piperidilo sustituido opcionalmente con uno o más aril-carbonilos.
- Ítem 6. Un compuesto de diazepina o una sal del mismo según el Ítem 5, en el que R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, (1), (4a), (6a), (7a), (8a), (9a), (10a), (11a), (12a), (15a), (16a), (17), (18), (23a), (24a), (24b), (26), (29), (30a), (30b), (31a), (31b), (32a), (32b), (33a), (33b), (35), (40a), (40b), (42a), (43a), (44a) y (53):
- 35 (1) hidrógeno;
- (4a) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de los siguientes: (4-1), (4-2), (4-4), (4a-5), (4-10), (4a-16), (4-18), (4-19), (4-23), (4-26) y (4-27):
- 40 (4-1) ciano;
- (4-2) hidroxilo;
- 45 (4-4) alquilo C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de halógenos, hidroxilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, alcoxi-C₁₋₆, imidazolilo y morfolinilo;
- (4a-5) alcoxi-C₁₋₆;
- 50 (4-10) pirazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C₁₋₆;
- (4a-16) amino sustituido opcionalmente con uno o más alquilsulfonilos-C₁₋₆;
- 55 (4-18) triazolilo;
- (4-19) imidazolilo;
- (4-23) nitro;
- 60 (4-26) alcanilo-C₁₋₆, y
- (4-27) morfolino;
- 65 (6a) furilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con halógeno;

- (7a) tienilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C₁₋₆;
- (8a) imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C₁₋₆;
- 5 (9a) pirazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con alcoxi-C₁₋₆;
- (10a) oxazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C₁₋₆;
- 10 (11a) isoxazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C₁₋₆;
- (12a) tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con halógeno;
- (15a) piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que
 15 consiste de los siguientes: (15-1) a (15-5), (15a-7), (15-9), (15-11), (15-12) y (15-14):
- (15-1) halógeno;
- (15-2) ciano;
- 20 (15-3) amino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que
 consiste de alcanoil-C₁₋₆ y alquilsulfonilo-C₁₋₆;
- (15-4) alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo
 25 que consiste de halógeno, alcoxi-C₁₋₆, alcanoiloxi-C₁₋₆, cicloalquilamino-C₃₋₈, alquilamino-C₁₋₆,
 alcanoilamino-C₁₋₆, hidroxilo y pirrolidinilo sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilos;
- (15-5) oxo;
- (15a-7) alcoxi-C₁₋₆;
- 30 (15-9) alcanoil-C₁₋₆;
- (15-11) fenoxi;
- 35 (15-12) pirazolilo; y
- (15-14) N-óxido
- (16a) pirimidinilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C₁₋₆;
- 40 (17) piridazinilo
- (18) pirazinilo sustituido opcionalmente con uno o más fenil-alcoxi-C₁₋₆;
- 45 (23a) indolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C₁₋₆;
- (24a) imidazo[1,2-a]piridilo;
- (24b) imidazo[1,5-a]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C₁₋₆;
- 50 (26) bencimidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C₁₋₆;
- (29) indazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C₁₋₆;
- 55 (30a) furo[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo
 que consiste de oxo y alquilo-C₁₋₆;
- (30b) 6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de
 60 entre el grupo que consiste de oxo y alquilo-C₁₋₆;
- (31a) furo[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo
 que consiste de oxo y alquilo-C₁₋₆;
- 65 (31b) 4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de
 entre el grupo que consiste de oxo y alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con halógeno o alcoxi-C₁₋₆;

- (32a) tieno[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo y alquilo-C₁₋₆;
- 5 (32b) 6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de grupo oxo y alquilo-C₁₋₆;
- (33a) tieno[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo y alquilo-C₁₋₆;
- 10 (33b) 4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo y alquilo-C₁₋₆;
- (35a) benzo[1,3]dioxolilo;
- 15 (40a) isoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;
- (40b) 1,2-dihidroisoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo y alquilo-C₁₋₆;
- 20 (42a) quinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;
- (43a) 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de aralquilo (por ejemplo fenil-alquilo-C₁₋₆, etc.), piridil-alquilo-C₁₋₆ y oxo;
- 25 (44) 1,2-dihidroquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos; y
- (53) 2,3-dihidrobenzo[d]imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo-C₁₋₆ y oxo.
- 30 Ítem 7. Un compuesto de diazepina o una sal del mismo según el Ítem 6, en el que R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, fenilo, piridilo, pirazolilo, indolilo, 4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridilo y 1,2-dihidroisoquinolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆ y alquilsulfonilamino inferior.
- 35 Ítem 8. Un compuesto de diazepina o una sal del mismo según el Ítem 7, que se selecciona de entre el grupo que consiste de los compuestos siguientes:
- 40 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(piridín-4-ilmetil)amino}propil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(piridín-4-ilmetil)amino}etil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- 45 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-[2-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}etil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino]etil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- 50 1-etil-3,3,5-trimetil-7-((N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-4-metil-N-(2-piridín-3-iletil)benzamida,
- 55 N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-piridín-3-iletil)bencenosulfonamida,
- 7-[[N-bencil-N-(2-piridín-3-iletil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- 60 N-(2-(((1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)(2-piridín-3-iletil)amino]metil)fenil)metanosulfonamida,
- 65 7-[[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

1-etil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

5 1-etil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-piridín-3-iletíl)acetamida.

10 Ítem 9. Un compuesto de diazepina según el Ítem 8, que se selecciona de entre el grupo que consiste de los compuestos siguientes: dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(piridín-4-ilmetil)amino}propil)1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

15 dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(piridín-4-ilmetil)amino}etil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}etil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

20 dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino]etil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepina-2,4-diona,

dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-((N-[2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

25 hidroclocloruro de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-4-metil-N-(2-piridín-3-iletíl)benzamida,

30 N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-piridín-3-iletíl)bencenosulfonamida,

7-[[N-bencil-N-(2-piridín-3-iletíl)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

35 dihidrocloruro de N-(2-[[1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)(2-piridín-3-iletíl)amino]metil]fenil)metanosulfonamida,

7-[[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

40 1-etil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

45 1-etil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona, e

hidroclocloruro de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-piridín-3-iletíl)acetamida.

50 Ítem 10. Un compuesto de diazepina o una sal del mismo según el Ítem 1, en el que Y¹ e Y² son, cada uno, -CH=.

Ítem 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de diazepina o una sal del mismo según cualquiera de los Ítems 1 a 10, y un portador farmacológicamente aceptable.

55 Ítem 12. Una composición farmacéutica según el Ítem 11 para la prevención y/o el tratamiento de arritmias.

Ítem 13. Un compuesto de diazepina o una sal del mismo según cualquiera de los Ítems 1 a 10 para la utilización en la prevención y/o tratamiento de arritmias.

60 Ítem 14. Utilización de un compuesto de diazepina o una sal del mismo según cualquiera de los Ítems 1 a 10 para la producción de una composición farmacéutica.

Los grupos representados por, o sustituyentes de, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A¹, X_A, X_B, Y¹ e Y² en la memoria se indican a continuación.

65 La expresión "uno o más" puede ser preferentemente 1 a 6, más preferentemente 1 a 3.

Entre los ejemplos de "alquilo inferior" se incluyen grupos de alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo y 3-metilpentilo.

- 5 Entre los ejemplos de "alquileo" se incluyen grupos de alquileo lineal o ramificado con 1 a 12 átomos de carbono, tales como los "alquileos inferiores" siguientes: heptametileno, octametileno, decametileno y dodecametileno.

10 Entre los ejemplos de "alquileo inferior" se incluyen los grupos de alquileo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, tales como metileno, etileno, trimetileno, 2-metiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1-metiltrimetileno, metilmetileno, etilmetileno, dimetilmetileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno.

Entre los ejemplos de "alquenileno" se incluyen grupos de alquenileno lineal o ramificado con 2 a 12 átomos de carbono, tales como los "alquenileno inferior" siguientes: heptenileno, octenileno, decenileno y dodecenileno.

- 15 Entre los ejemplos de "alquenileno inferior" se incluyen los grupos de alquenileno lineal o ramificado con 2 a 6 átomos de carbono, tales como etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno y hexenileno.

20 Entre los ejemplos de "cicloalquilo inferior" se incluyen los grupos de cicloalquilo lineal o ramificado con 3 a 8 átomos de carbono, preferentemente 3 a 7 átomos de carbono, tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclopropilmetilo y ciclohexilmetilo.

25 Entre los ejemplos de "alcoxi inferior" se incluyen los grupos de alcoxi lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, isohexiloxi y 3-metilpentiloxi.

25 Son ejemplos de "halógeno", flúor, cloro, bromo y yodo.

30 Entre los ejemplos de "alquilendioxi inferior" se incluyen los grupos de alquilendioxi lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilendioxi, etilendioxi, trimetilendioxi y tetrametilendioxi.

30 Entre los ejemplos de "alcanoilo inferior" se incluyen los grupos de alcanoilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, terc-butilcarbonilo y hexanoilo.

35 Entre los ejemplos de "alcoxicarbonilo inferior" se incluyen (alcoxi lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono)carbonilos, tales como metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo y terc-butoxicarbonilo.

40 Entre los ejemplos de "grupo aralquilo" se incluyen grupo alquilo inferior sustituido con uno o más grupos arilo, tales como bencilo y fenetilo. Entre los ejemplos de "grupo orgánico" se incluyen alquilo inferior, cicloalquilo inferior, arilo y grupo heterocíclico, cada uno de los cuales se encuentra sustituido opcionalmente.

40 Entre los ejemplos de "grupo arilo" se incluyen los grupos de arilo monocíclico o policíclico, tales como fenilo, tolilo, xililo y naftilo.

45 Entre los ejemplos de "grupo aroilo" se incluyen benzoilo y naftoilo.

50 Entre los ejemplos de "grupo heterocíclico" se incluyen los grupos heterocíclicos monocíclicos o policíclicos saturados o insaturados que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre el grupo que consiste de oxígeno, azufre y nitrógeno. Entre los ejemplos de grupos heterocíclicos preferibles se incluyen (a) a (n) siguientes:

55 (a) grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 8 elementos, preferentemente de 5 o 6 elementos, que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo y su N-óxido, tetrahidropiridilo (por ejemplo 1,2,3,6-tetrahidropiridilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (por ejemplo 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), dihidrotriazinilo (por ejemplo 4,5-dihidro-1,2,4-triazinilo, 2,5-dihidro-1,2,4-triazinilo, etc.), etc.;

60 (b) grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 8 elementos, preferentemente 5 o 7 elementos, que contienen 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo azetidino, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidilo, pirazolidinilo, piperazinilo, azepanilo, 1,4-diazepanilo, etc.;

65 (c) grupos heterocíclicos condensados saturados o insaturados de 7 a 12 elementos que contienen 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, decahidroquinolilo, indolilo, dihidroindolilo (por ejemplo 2,3-dihidroindolilo, etc.), isoindolilo, indolizino, bencimidazolilo, dihidrobencimidazolilo (por ejemplo 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazolilo, etc.), quinolilo, dihidroquinolilo (por ejemplo 1,4-dihidroquinolilo, 1,2-dihidroquinolilo, etc.), tetrahidroquinolilo (1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, etc.), isoquinolilo, dihidroisoquinolilo (por ejemplo 3,4-dihidro-

- 1H-isoquinolilo, 1,2-dihidroisoquinolilo, etc.), tetrahydroisoquinolilo (por ejemplo 1,2,3,4-tetrahydro-1H-isoquinolilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolilo, etc.), carboestirilo, dihidrocarboestirilo (por ejemplo 3,4-dihidrocarboestirilo, etc.), indazolilo, benzotriazolilo (por ejemplo benzo[d][1,2,3]triazolilo, etc.), tetrazolopiridilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.), dihidrotriazolopiridazinilo, imidazopiridilo (por ejemplo imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[4,5-c]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, etc.), naftiridinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pirazolopiridilo (por ejemplo pirazolo[2,3-a]piridilo, etc.), tetrahidropiridoindolilo (por ejemplo 2,3,4,9-tetrahydro-1H-pirido[3,4-b]indolilo, etc.), azabicyclooctanilo (por ejemplo (1R,5S)-8-azabicyclo[3.2.1]octanilo), etc.;
- (d) grupos heteromonocíclicos saturados o insaturados de 3 a 8 elementos, preferentemente de 5 o 6 elementos, que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo furilo, tetrahidropiranilo (por ejemplo tetrahydro-2H-piranilo, etc.), tetrahydrofurilo, etc.;
- (e) grupos heterocíclicos condensados insaturados de 7 a 12 elementos que contienen 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo benzofurilo, dihidrobenzofurilo (por ejemplo 2,3-dihidrobenzo[b]furilo, etc.), cromanilo, benzodioxanilo (por ejemplo 1,4-benzodioxanilo, etc.), benzodioxolilo (benzo[1,3]dioxolilo, etc.), etc.;
- (f) grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 8 elementos, preferentemente de 5 o 6 elementos, que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.), etc.;
- (g) grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 8 elementos, preferentemente de 5 o 6 elementos, que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo morfolinilo, etc.;
- (h) grupos heterocíclicos condensados insaturados de 7 a 12 elementos que contienen 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencisoxazolilo, dihidrobenzozazinilo (por ejemplo 2,3-dihidrobenz-1,4-oxazinilo, etc.), furopiridilo (por ejemplo furo[2,3-c]piridilo, 6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, 4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridilo, furo[2,3-b]piridilo, 6,7-dihidrofuro[2,3-b]piridilo, etc.), furopirrolilo (por ejemplo furo[3,2-b]pirrolilo, etc.), etc.;
- (i) grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 8 elementos, preferentemente de 5 o 6 elementos, que contienen 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolilo, tiazolinilo, tiadiazolilo (por ejemplo 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, etc.), isotiazolilo, etc.;
- (j) grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 8 elementos, preferentemente de 5 o 6 elementos, que contienen 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolidinilo, etc.;
- (k) grupos heteromonocíclicos insaturados de 3 a 8 elementos, preferentemente de 5 o 6 elementos, que contienen un átomo de azufre, por ejemplo tienilo, etc.;
- (l) grupos heterocíclicos condensados insaturados de 7 a 12 elementos que contienen 1 a 3 átomos de azufre, por ejemplo benzotienilo (por ejemplo benzo[b]tienilo, etc.);
- (m) grupos heterocíclicos condensados insaturados de 7 a 12 elementos que contienen 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, tienopiridilo (por ejemplo tieno[2,3-c]piridilo, 6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, 4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridilo, tieno[2,3-b]piridilo, 6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[2,3-c]piridilo, etc.), imidazotiazolilo (por ejemplo imidazo[2,1-b]tiazolilo, etc.), dihidroimidazotiazolilo (por ejemplo 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazolilo, etc.), tienopirazinilo (por ejemplo tieno[2,3-b]pirazinilo, etc.), etc.;
- (n) grupos heterocíclicos spiro saturados o insaturados de 7 a 12 elementos que contienen 1 a 2 átomos de nitrógeno, por ejemplo aza-spiro-undecanilo (por ejemplo 3-aza-spiro[5.5]undecanilo), etc., y similares;

en los que dichos grupos heterocíclicos pueden sustituirse con uno o más sustituyentes adecuados.

Entre los ejemplos de grupos heterocíclicos más preferibles se incluyen piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazolilo, benzotiazolilo, indolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, benzotienilo, bencimidazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 2,3-dihidrobenzo[b]furilo, benzofurilo, indazolilo, furo[2,3-c]piridilo, 6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, 4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridilo, furo[2,3-b]piridilo, 6,7-dihidrofuro[2,3-b]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, 6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, 4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridilo, tieno[2,3-b]piridilo, 6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridilo, benzo[1,3]dioxolilo, bencisoxazolilo, pirazolo[2,3-a]piridilo, indolizínilo, 2,3-dihidroindolilo, isoquinolilo, 1,2-dihidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahydro-1H-isoquinolilo, carboestirilo, 3,4-dihidrocarboestirilo, quinolilo, 1,4-dihidroquinolilo, 1,2-dihidroquinolilo, 3,4-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo, pirido[3,4-d]imidazolilo, pirido[2,3-d]imidazolilo, cromanilo, 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolilo, 3,4-dihidroisoquinolilo,

naftiridinilo, 1,4-benzodioxanilo, cinolinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidrobenc-1,4-oxazinilo, azetidino, 1,2,4-oxadiazolilo y azepanilo, cada uno de los cuales se encuentra sustituido opcionalmente.

5 Los sustituyentes de "grupo arilo que se encuentra sustituido opcionalmente" representados por R⁶ y R⁷ son, independientemente, uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de:

(a1) ciano;

10 (a2) hidroxilo;

(a3) halógeno;

15 (a4) alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, imidazolilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolilo y morfolinilo;

(a5) alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de amino y alquilamino inferior;

20 (a6) piridilo;

(a7) tienilo;

(a8) piperazinilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;

25 (a9) fenilo;

(a10) pirazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;

30 (a11) pirimidinilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;

(a12) piperidilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;

(a13) furilo;

35 (a14) carboxi;

(a15) alcoxicarbonilo inferior;

40 (a16) amino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alcanilo inferior y alquilsulfonilo inferior;

(a17) alquiltio inferior;

45 (a18) triazolilo;

(a19) imidazolilo;

(a20) pirrolidinilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;

50 (a21) alquilsulfonilo inferior;

(a22) alquilendioxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;

55 (a23) nitro;

(a24) oxazolilo;

(a25) tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;

60 (a26) alcanilo inferior;

(a27) sulfo; y

65 (a28) morfolinilo.

Los sustituyentes de "grupo heterocíclico que se encuentra sustituido opcionalmente" representados por R⁶ y R⁷ son

independientemente uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de:

- (h1) oxo;
- 5 (h2) alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de (h2-1) a (h2-10) a continuación:
 - (h2-1) halógeno;
 - 10 (h2-2) hidroxilo;
 - (h2-3) amino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, cicloalquilo inferior y alcanilo inferior;
 - 15 (h2-4) piridilo;
 - (h2-5) alcaniloxi inferior;
 - 20 (h2-6) alcoxi inferior;
 - (h2-7) ariloxi;
 - (h2-8) pirimidinilo;
 - 25 (h2-9) pirrolidinilo sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilos; y
 - (h2-10) imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores; y
 - (h3) cicloalquilo inferior;
 - 30 (h4) alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de piridilo y arilo;
 - (h5) arilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más halógenos; alcoxi inferior; alcanilo inferior; hidroxilo; halógeno; carboxi; alcoxycarbonilo inferior; amino; alquilamino inferior, arilo y ciano;
 - 35 (h6) aralquilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanilo inferior, hidroxilo, halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, amino, alquilamino inferior, ciano y oxo;
 - 40 (h7) grupo heterocíclico sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanilo inferior, hidroxilo, halógeno, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, amino, alquilamino inferior, ciano y oxo;
 - 45 (h8) hidroxilo;
 - (h9) halógeno;
 - 50 (h10) carboxi;
 - (h11) alcanilo inferior;
 - (h12) alcoxycarbonilo inferior;
 - 55 (h13) alquilendioxo inferior;
 - (h14) ciano;
 - 60 (h15) nitro;
 - (h16) sulfo;
 - 65 (h17) amino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, arilo, aroilo, alquilsulfonilo inferior y alcanilo inferior;

(h18) alquiltio inferior;

(h19) alquilsulfonilo inferior; y

5 (h20) ariloxi.

Los sustituyentes preferibles representados por R⁶ y R⁷ se seleccionan, cada uno independientemente, de entre el grupo que consiste de los sustituyentes (1) a (54) a continuación:

10 (1) hidrógeno;

(2) alquilo inferior;

15 (3) cicloalquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más fenil-alcoxi inferiores;

(4) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de (4-1) a (4-27) a continuación:

20 (4-1) ciano;

(4-2) hidroxilo;

(4-3) halógeno;

25 (4-4) alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, alcoxi inferior, imidazolilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolilo y morfolinilo;

(4-5) alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de amino y alquilamino inferior;

30 (4-6) piridilo;

(4-7) tienilo;

35 (4-8) piperazinilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;

(4-9) fenilo;

(4-10) pirazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;

40 (4-11) pirimidinilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;

(4-12) piperidilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;

45 (4-13) furilo;

(4-14) carboxi;

(4-15) alcoxycarbonilo inferior;

50 (4-16) amino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alcanoililo inferior y alquilsulfonilo inferior;

(4-17) alquiltio inferior;

55 (4-18) triazolilo;

(4-19) imidazolilo;

60 (4-20) pirrolidinilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;

(4-21) alquilsulfonilo inferior;

(4-22) alquilendioxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;

65 (4-23) nitro;

- (4-24) oxazolilo;
- 5 (4-25) tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;
- (4-26) alcanoilo inferior; y
- (4-27) morfolinilo;
- 10 (5) naftilo;
- (6) furilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior sustituido opcionalmente con halógeno, carboxi, sulfó, piridiloxi, alcoxicarbonilo inferior y fenilo;
- 15 (7) tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, alquilendioxi inferior, carboxi, halógeno, piridilo, alcoxi inferior, alcoxicarbonilo inferior, oxazolilo y furilo;
- 20 (8) imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de fenilo, alquilo inferior y halógeno;
- (9) pirazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior sustituido opcionalmente con halógeno o alcoxi inferior; cicloalquilo inferior; halógeno; fenilo sustituido opcionalmente con alcoxi inferior; furilo y tienilo;
- 25 (10) oxazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior y fenilo;
- (11) isoxazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de fenilo, alquilo inferior, tienilo y furilo;
- 30 (12) tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior sustituido opcionalmente con halógeno o alcoxi inferior; fenilo; fenoxi y alcanoilamino inferior;
- 35 (13) pirrolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior y alcoxicarbonilo inferior;
- (14) triazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;
- 40 (15) piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de (15-1) a (15-14) a continuación:
- (15-1) halógeno;
- 45 (15-2) ciano;
- (15-3) amino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alcanoilo inferior y alquilsulfonilo inferior;
- 50 (15-4) alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, cicloalquilamino inferior, alquilamino inferior, alcanoilamino inferior, hidroxilo y pirrolidinilo sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilos;
- (15-5) oxo;
- 55 (15-6) hidroxilo;
- (15-7) alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más fenilos;
- 60 (15-8) pirrolidinilo;
- (15-9) alcanoilo inferior;
- (15-10) morfolinilo;
- 65 (15-11) fenoxi;

- (15-12) pirazolilo;
- 5 (15-13) tienilo; y
- (15-14) N-óxido;
- (16) pirimidinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que
10 consiste de alquilo inferior y fenilo;
- (17) piridazinilo;
- (18) pirazinilo sustituido opcionalmente con uno o más fenil-alcoxi inferiores;
- 15 (19) imidazo[2,1-b]tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;
- (20) tieno[2,3-b]pirazinilo;
- (21) 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más fenilos;
- 20 (22) benzotiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;
- (23) indolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste
25 de alquilo inferior, alcanilo inferior y halógeno;
- (24) imidazo[1,2-a]piridilo o imidazo[1,5-a]piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o
más alquilos inferiores;
- (25) benzotienilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;
- 30 (26) bencimidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;
- (27) 2,3-dihidrobenzo[b]furilo;
- 35 (28) benzofurilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;
- (29) indazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;
- (30) furo[2,3-c]piridilo o 6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno
40 o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo y alquilo inferior sustituido
opcionalmente con alcoxi inferior;
- (31) furo[3,2-c]piridilo o 4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno
45 o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo, alquilo inferior sustituido
opcionalmente con halógeno o alcoxi inferior, halógeno, furilo, piridilo y fenilo sustituido opcionalmente con uno o
más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de amino y alcoxi inferior;
- (32) tieno[2,3-c]piridilo o 6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con
50 uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de grupo oxo y alquilo inferior;
- (33) tieno[3,2-c]piridilo o 4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con
uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo y alquilo inferior;
- (34) tieno[2,3-b]piridilo;
- 55 (35) benzo[1,3]dioxolilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos,
- (36) bencisoxazolilo;
- 60 (37) pirazolo[2,3-a]piridilo;
- (38) indolizinilo;
- (39) 2,3-dihidroindolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo
65 que consiste de oxo, alquilo inferior y alcanilo inferior;

(40) isoquinolilo o 1,2-dihidroisoquinolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, halógeno y oxo;

(41) 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;

(42) quinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de amino sustituido opcionalmente con uno o dos alquilos inferiores, alcoxi inferiores, alquilos inferiores y oxo,

(43) 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior, piridil-alquilo inferior, aralquilo (por ejemplo fenil-alquilo inferior), alcoxi inferior y oxo;

(44) 1,2-dihidroquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de amino sustituido opcionalmente con uno o dos alquilos inferiores, alcoxi inferior, alquilo inferior y oxo;

(45) cromanilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;

(46) 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;

(47) 3,4-dihidroisoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;

(48) naftiridinilo;

(49) 1,4-benzodioxanilo;

(50) cinolinilo;

(51) quinoxalinilo;

(52) 2,3-dihidrobenz-1,4-oxazinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior y oxo;

(53) 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior y oxo; y

(54) piperidilo sustituido opcionalmente con uno o más aril-carbonilos (por ejemplo fenil-carbonilo).

Entre los ejemplos de sustituyentes más preferibles representados por R⁶ y R⁷ se incluyen los sustituyentes a continuación: (1), (4a), (6a), (7a), (8a), (9a), (10a), (11a), (12a), (15a), (16a), (17), (18), (23a), (24a), (24b), (26), (29), (30a), (30b), (31a), (31b), (32a), (32b), (33a), (33b), (35a), (40a), (40b), (42a), (43a), (44a) y (53):

(1) hidrógeno;

(4a) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de (4-1) a (4-2) a continuación: (4a-4), (4a-5), (4-10), (4a-16), (4-18), (4-19), (4-23), (4-26) y (4-27):

(4-1) ciano;

(4-2) hidroxilo;

(4a-4) alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, hidroxilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, alcoxi inferior, imidazolilo y morfolinilo;

(4a-5) alcoxi inferior;

(4-10) pirazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;

(4a-16) amino sustituido opcionalmente con uno o más alquilsulfonilos inferiores;

(4-18) triazolilo;

(4-19) imidazolilo;

(4-23) nitro;

- (4-26) alcanoilo inferior; y
- (4-27) morfolinilo;
- 5 (6a) furilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores sustituidos opcionalmente con halógeno;
- (7a) tienilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;
- 10 (8a) imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;
- (9a) pirazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores sustituidos opcionalmente con alcoxi inferior;
- 15 (10a) oxazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;
- (11a) isoxazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;
- 20 (12a) tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores sustituidos opcionalmente con halógeno;
- (15a) piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de (15-1) a (15-5), (15a-7), (15-9), (15-11), (15-12) y (15-14) a continuación:
- 25 (15-1) halógeno;
- (15-2) ciano;
- 30 (15-3) amino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alcanoilo inferior y alquilsulfonilo inferior;
- (15-4) alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de halógeno, alcoxi inferior, alcanoiloxi inferior, cicloalquilamino inferior, alquilamino inferior, alcanoilamino inferior, hidroxilo y pirrolidinilo sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilos;
- 35 (15-5) oxo;
- (15a-7) alcoxi inferior;
- 40 (15-9) alcanoilo inferior;
- (15-11) fenoxi;
- 45 (15-12) pirazolilo; y
- (15-14) N-óxido;
- (16a) pirimidinilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;
- 50 (17) piridazinilo,
- (18) pirazinilo sustituido opcionalmente con uno o más fenil-alcoxi inferiores;
- (23a) indolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;
- 55 (24a) imidazo[1,2-a]piridilo;
- (24b) imidazo[1,5-a]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;
- 60 (26) bencimidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;
- (29) indazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores;
- 65 (30a) furo[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo y alquilo inferior;

(30b) 6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo y alquilo inferior;

5 (31a) furo[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo y alquilo inferior;

(31b) 4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo y alquilo inferior sustituido opcionalmente con halógeno o alcoxi inferior;

10 (32a) tieno[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo y alquilo inferior;

(32b) 6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de grupo oxo y alquilo inferior;

15 (33a) tieno[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo y alquilo inferior;

20 (33b) 4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo y alquilo inferior;

(35a) benzo[1,3]dioxolilo;

(40a) isoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;

25 (40b) 1,2-dihidroisoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de oxo y alquilo inferior;

(42a) quinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;

30 (43a) 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de aralquilo (por ejemplo fenil-alquilo inferior), piridil-alquilo inferior y oxo;

(44a) 1,2-dihidroquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos; y

35 (53) 2,3-dihidrobenzo[d]imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste de alquilo inferior y oxo.

40 Las formas de realización preferentes del compuesto de diazepina de fórmula (1) se indican posteriormente.

45 R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior o alcoxi inferior-alquilo inferior, y preferentemente hidrógeno, alquilo- C_{1-6} (por ejemplo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y sec-butilo), cicloalquilo- C_{1-6} (por ejemplo ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo y ciclohexilo) o alcoxi- C_{1-6} -alquilo- C_{1-6} (por ejemplo 2-metoxietilo y 2-etoxietilo).

Tanto Y^1 como Y^2 son -C=.

50 A^1 es alquilenos inferior y preferentemente alquilenos- C_{1-6} , tal como metileno, etileno, trimetileno o tetrametileno. X_A y X_B son, cada uno independientemente, alquilenos inferior, que es preferentemente alquilenos- C_{1-6} , tal como metileno, etileno, trimetileno o tetrametileno; un enlace; -CO-; o -SO₂-.

55 R^6 y R^7 son, cada uno independientemente, un grupo seleccionado de entre (1), (4a), (6a), (7a), (8a), (9a), (10a), (11a), (12a), (15a), (16a), (17), (18), (23a), (24a), (24b), (26), (29), (30b), (31b), (32b), (33b), (35a), (40b), (42a), (43a), (44a) y (53):

60 entre los ejemplos de X_A y X_B se incluyen un enlace, alquilenos inferior, alquilenos inferior, -CO-, -SO₂-, -alquilenos inferior-SO₂-, -alquilenos inferior-CO-, -alquilenos inferior-CO-, -alquilenos inferior-CO-N(alquilo inferior)-alquilenos inferior-, -N(alquilo inferior)-alquilenos inferior-, -CO-N(alquilo inferior)-alquilenos inferior-, -O-alquilenos inferior-, -N(fenil-alquilo inferior)-alquilenos inferior-, -CO-alquilenos inferior-CO-, -CO-NH-alquilenos inferior-, -alquilenos inferior-N(alquilo inferior)-alquilenos inferior-, -alquilenos inferior-N(alquilo inferior)-alquilenos inferior-O-, -alquilenos inferior-NH-alquilenos inferior-, -alquilenos inferior-SO₂-NH-alquilenos inferior-, -N(alquilo inferior)-CO-alquilenos inferior-, -N(alquilo inferior)-alquilenos inferior-CO-, -N(alquilo inferior)-alquilenos inferior-N(alquilo inferior)-alquilenos inferior-, -N(fenil)-alquilenos inferior-CO-, -N(fenil)-alquilenos inferior-CO-, -NH-CO-, -NH-CO-alquilenos inferior-, -NH-alquilenos inferior-, -O-alquilenos inferior-CO-N(alquilo inferior)-alquilenos inferior-, -S-alquilenos inferior-CO-N(alquilo inferior)-alquilenos inferior, -SO₂-N(alquilo inferior)-alquilenos inferior-, -SO₂-NH-alquilenos inferior-,

-alquencileno inferior-CO-N(alquilo inferior)-alquencileno inferior-, alquencileno inferior-N(fenil-alquilo inferior)-alquencileno inferior-, -N(fenil-alquilo inferior)-alquencileno inferior-, -N(fenil)-alquencileno inferior-CO-N(alquilo inferior)-alquencileno inferior- y -CO-alquencileno inferior-O-CO-alquencileno inferior-O-.

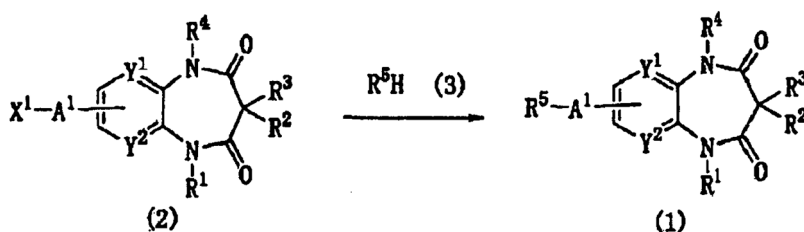
5 Entre los ejemplos preferentes de X_A y X_B se incluyen un enlace, alquencileno inferior, alquencileno inferior, -CO-, -SO₂-, -alquencileno inferior-SO₂-, -alquencileno inferior-CO-, -alquencileno inferior-CO-, -alquencileno inferior-CO-N(alquilo inferior)-alquencileno inferior-, -N(alquilo inferior)-alquencileno inferior-, -CO-N(alquilo inferior)-alquencileno inferior- y -O-alquencileno inferior-

10 Cualquiera de los dos enlaces en X_A puede unirse a R^1 o N, y cualquiera de los dos enlaces en X_B puede unirse a R^2 o N.

15 El anillo formado al unir R^6 y R^7 entre sí con el grupo contiguo - X_A -N- X_B - es un grupo heterocíclico nitrogenado que presenta opcionalmente uno o más sustituyentes. Entre los ejemplos del grupo heterocíclico nitrogenado se incluyen los grupos heterocíclicos (a) a (c), (f) a (j) y (m) a (n) anteriormente indicados. Entre los ejemplos de sustituyentes del grupo heterocíclico nitrogenado que presenta opcionalmente uno o más sustituyentes se incluyen los sustituyentes (h1) a (h20) anteriormente indicados.

20 El compuesto de diazepina de la presente invención representado por la fórmula (1) o su sal puede ser fácilmente producido por el experto en la materia utilizando conocimientos técnicos, basándose en los Ejemplos y Ejemplos de referencia de la presente memoria. Por ejemplo, el compuesto de diazepina o su sal puede producirse según los procedimientos mostrados en las fórmulas de reacción siguientes.

25 Fórmula de reacción 1



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 , Y^1 e Y^2 son iguales a las anteriormente indicadas y X^1 es un grupo saliente.

30 La reacción del compuesto de fórmula (2) con el compuesto de fórmula (3) puede llevarse a cabo en un solvente inerte general o sin utilizar ningún solvente, en presencia o en ausencia de un compuesto básico y/o catalizador.

35 Entre los ejemplos de los grupos salientes representados por X^1 se incluyen átomos de halógeno (por ejemplo cloro, bromo, yodo y átomos similares), alcano inferior-sulfoniloxi (por ejemplo metanosulfoniloxi), alcano inferior-sulfoniloxi con sustitución halo (por ejemplo trifluorometanosulfoniloxi) arileno-sulfoniloxi (por ejemplo p-toluenosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi), etc.

40 Entre los ejemplos de solventes inertes se incluyen agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetil-éter de dietilenglicol y dimetil-éter de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcoholes inferiores (C₁₋₆), tales como metanol, etanol e isopropanol; cetonas, tales como acetona y metiletil-cetona; solventes polares, tales como dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilsulfórica y acetonitrilo; y mezclas de los mismos.

45 Puede utilizarse una amplia diversidad de compuestos básicos conocidos como el compuesto básico. Entre los ejemplos de dichos compuestos básicos se incluyen bases inorgánicas, por ejemplo hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, carbonato de litio, hidrogenocarbonato de litio, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; metales alcalinos, tales como sodio y potasio; amida sódica; hidruro sódico; e hidruro potásico; y bases orgánicas, por ejemplo alcoholatos de metal alcalino, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico y etóxido potásico; trietilamina; tripropilamina; piridina; quinolina; 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN); 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). Estos compuestos básicos pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

55 Entre los ejemplos del catalizador se incluyen compuestos de paladio, tales como acetato de paladio, bis(tributil-estaño)/bis(dibencilidén-acetona)-paladio, yoduro de cobre/2,2'-bipiridilo, bis(dibencilidén-acetona)-paladio, yoduro de cobre/dicloruro de bis(trifenilfosfina)-paladio, tris(dibencilidén-acetona)-dipaladio, R-tris(dibencilidén-acetona)-dipaladio, S-tris(dibencilidén-acetona)-dipaladio, acetato de paladio (II), [1,1'-bis(difenilfosino)-ferrocén] dicloropaladio (II) y tetrakis(trifenilfosfina)-paladio.

5 Pueden utilizarse aditivos (ligandos, etc.) conjuntamente con el catalizador. Entre los ejemplos del aditivo se incluyen compuestos tales como R-2,2'-bis-difenilfosfino-1,1'-binaftilo (R-BINAP), S-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (S-BINAP), RAC-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (RAC-BINAP) y 2,2-bis(difenil-imidazolidinilideno), compuestos xanteno, tales como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno y boratos tales como tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina, y una mezcla de los mismos.

10 La reacción anteriormente indicada puede llevarse a cabo mediante la adición al sistema de reacción, según se requiera, de un yoduro de metal alcalino que sirva de acelerador de la reacción, tal como yoduro potásico o yoduro sódico.

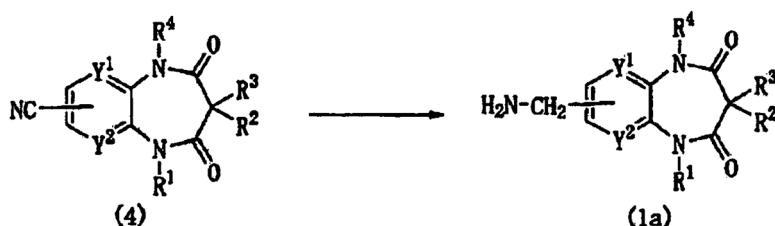
El compuesto de fórmula (3) típicamente se utiliza en una cantidad mínima de 0,5 moles, y preferentemente de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 moles por cada mol del compuesto de fórmula (2).

15 La cantidad de compuesto básico típicamente es de entre 0,5 y 10 moles, y preferentemente de entre 0,5 y 6 moles, por cada mol del compuesto de fórmula (2).

20 El catalizador se utiliza apropiadamente en una cantidad catalítica típica, preferentemente de entre 0,0001 y 1 mol, y más preferentemente de entre 0,001 y 0,5 moles por cada mol del compuesto (2).

La reacción típicamente se lleva a cabo a una temperatura de entre 0°C y 250°C, y preferentemente de entre 0°C y 200°C, y típicamente se completa en aproximadamente 1 a aproximadamente 80 horas.

25 Fórmula de reacción 2



en la que R¹, R², R³, R⁴, Y¹ e Y² son iguales a los anteriormente indicados.

30 La reacción de conversión del compuesto de fórmula (4) en el compuesto de fórmula (1a) puede llevarse a cabo mediante reducción catalítica del compuesto de fórmula (4) en un solvente adecuado, en presencia de un agente de hidrogenación reductora catalítica.

35 El solvente no se encuentra limitado con la condición de que no afecte negativamente a la reacción de reducción. Entre los ejemplos de dichos solventes se incluyen ácidos carboxílicos, tales como ácido fórmico y ácido acético; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetil-éter de dietilenglicol y dimetil-éter de etilenglicol, y alcoholes inferiores (por ejemplo C₁₋₆), tales como metanol, etanol e isopropanol.

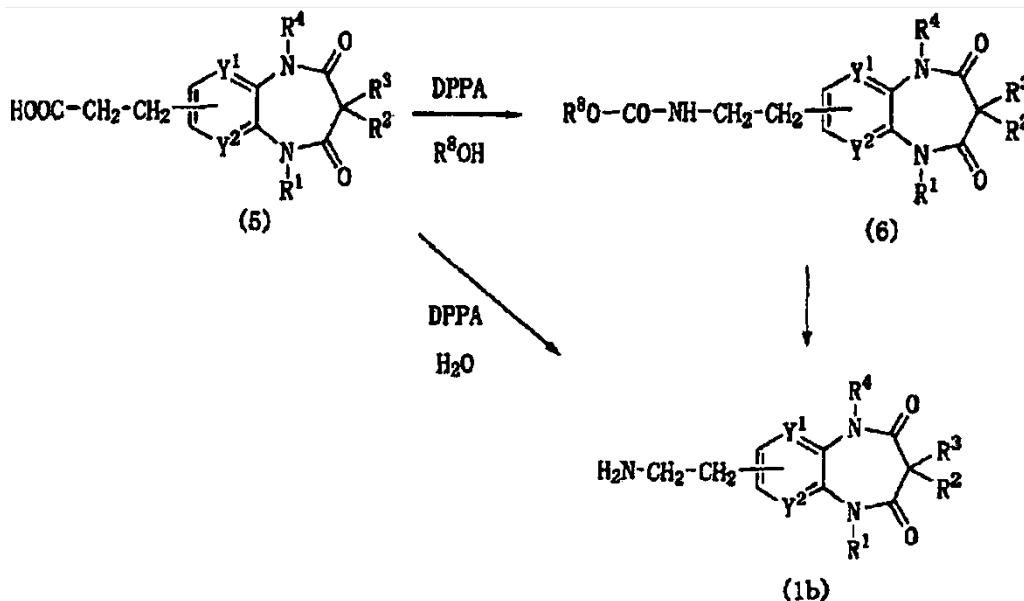
40 Entre los ejemplos de agentes de hidrogenación reductora catalítica se incluyen negro de paladio, carbón de paladio, óxido de platino, negro de platino y níquel de Raney.

La cantidad de agente de hidrogenación reductora catalítica típicamente es de entre 0,1% y 40% en peso, y preferentemente de entre 1% y 20% en peso, basado en el compuesto de fórmula (4).

45 La reacción típicamente puede llevarse a cabo en una atmósfera de hidrógeno a una presión de entre la atmosférica y aproximadamente 20 atm, y preferentemente de entre la atmosférica y 10 atm; o en presencia de un donador de hidrógenos, tal como ácido fórmico, formato amónico, ciclohexeno o hidrato de hidrazina. La temperatura de reacción típicamente puede ser de entre aproximadamente -30°C y aproximadamente 100°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 60°C.

50

Fórmula de reacción 3



5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^1 e Y^2 son iguales a los anteriormente indicados, y R^8 es alquilo inferior.

La reacción de conversión del compuesto de fórmula (5) en el compuesto de fórmula (6) puede llevarse a cabo en un solvente inerte general o sin utilizar ningún solvente, en presencia de un compuesto azida, un compuesto básico y un alcohol inferior (C_{1-6}) ($R^8\text{OH}$).

10 Entre los ejemplos de "alquilo inferior" representados por R^8 se incluyen grupos alquilo lineales o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y terc-butilo, resultando preferente terc-butilo.

15 Entre los ejemplos de solventes inertes se incluyen éteres, tales como dioxano, tetrahydrofurano, éter dietílico, dimetil-éter de dietilenglicol y dimetil-éter de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono, y mezclas de los mismos.

20 Entre los ejemplos de compuestos azida se incluyen azida sódica, azida de litio y azida de difenilfosforilo (DPPA).

Entre los ejemplos de compuestos básicos utilizables se incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, tripropilamina, diisopropilamina, piridina, quinolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN); 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

25 La temperatura de reacción no se encuentra limitada, y la reacción habitualmente se lleva a cabo bajo condiciones convencionales.

30 En la reacción, se produce una azida carboxílica a partir del compuesto carboxílico de fórmula (5) y un compuesto azida, y la azida carboxílica experimenta una posterior reorganización de Curtius, produciendo un isocianato. El isocianato reacciona con un alcohol inferior (C_{1-6}) ($R^8\text{OH}$), produciendo un compuesto uretano de fórmula (6).

A continuación, la reacción de conversión del compuesto de fórmula (6) en el compuesto de fórmula (1b) puede llevarse a cabo mediante solvólisis en un solvente adecuado, en presencia de un compuesto ácido o básico.

35 Entre los ejemplos de solventes utilizables se incluyen agua; alcoholes inferiores (C_{1-6}), tales como metanol, etanol, isopropanol y terc-butanol; cetonas, tales como acetona y metil-etil-cetona; éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, monoglicima y diglicima; ácidos alifáticos, tales como ácido acético y ácido fórmico; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y tetracloruro de carbono; dimetilsulfóxido, N,N-dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica y mezclas de los mismos.

40 Entre los ejemplos de ácidos se incluyen ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido bromhídrico; y ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido tioglicólico, ácido trifluoroacético y ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico. Estos ácidos pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

45

Entre los ejemplos de compuestos básicos se incluyen carbonatos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; e hidróxidos de metal, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico e hidróxido de litio. Estos compuestos pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

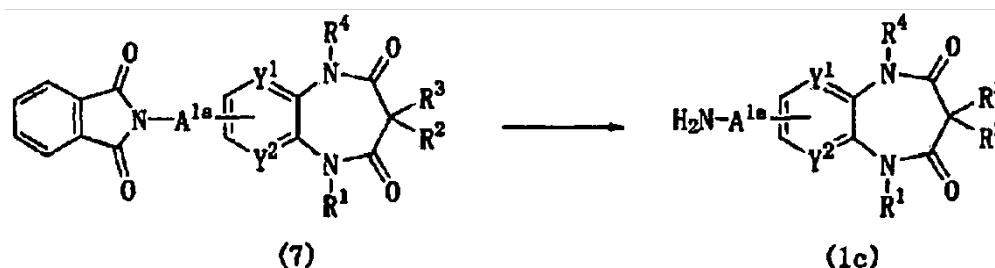
La cantidad de compuesto ácido o básico típicamente es de por lo menos 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 moles por cada mol del compuesto de fórmula (6).

La reacción de solvólisis (particularmente la hidrólisis), ventajosamente se produce a una temperatura típicamente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 200°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150°C, y típicamente se completa en un periodo de entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 80 horas.

En particular en el caso de que R⁸ sea terc-butilo, la solvólisis puede llevarse a cabo fácilmente utilizando los ácidos anteriormente indicados (en particular ácido clorhídrico y similares), con el fin de producir el compuesto de fórmula (1b).

Alternativamente, el compuesto de fórmula (5) puede convertirse directamente en el compuesto de fórmula (1b). Esta reacción puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto (5) con un compuesto azida en un solvente inerte general o sin utilizar ningún solvente, en presencia de un compuesto básico, seguido del tratamiento del producto con agua. En esta reacción se produce un isocianato a partir del compuesto carboxílico anteriormente indicado de fórmula (5) y compuesto azida, y el isocianato es hidrolizado, produciendo el compuesto amina de fórmula (1b).

Fórmula de reacción 4



en la que R¹, R², R³, R⁴, Y¹ e Y² son iguales a los indicados anteriormente, y A^{1a} es alquileo inferior con 3 o más átomos de carbono.

Entre los ejemplos de "alquileo inferior con 3 o más átomos de carbono" representados por A^{1a} se incluyen grupos alquileo con 3 a 6 átomos de carbono, tales como trimetileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno.

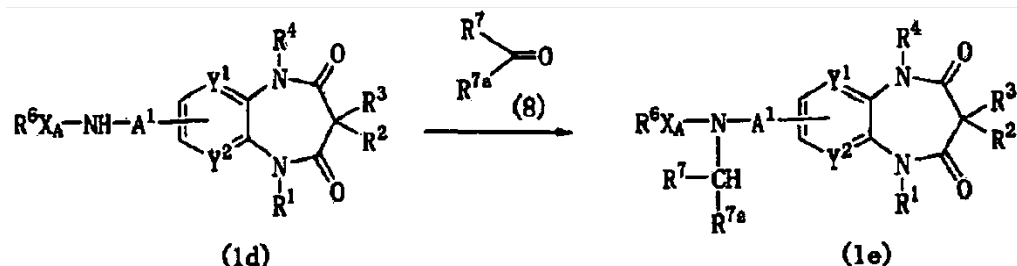
La reacción de conversión del compuesto de fórmula (7) en el compuesto de fórmula (1c) puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto (7) con hidrazina en un solvente adecuado, o mediante hidrólisis. En este caso puede utilizarse hidrato de hidrazina como la hidrazina.

Entre los ejemplos de solventes utilizados en la reacción de la hidrazina se incluyen agua; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano y dicloroetano; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahydrofurano y dimetoxietano; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; solventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y triamida hexametilfosfórica; alcoholes, tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 3-metoxi-1-butanol, etil-Cellosolve y metil-Cellosolve; acetonitrilo; piridina; y mezclas de los mismos.

La cantidad de hidrazina típicamente es de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles por cada mol del compuesto de fórmula (7).

La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 120°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, y típicamente se completa en un periodo de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 5 horas.

Fórmula de reacción 5



5 en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁷, X_A, A¹, Y¹ e Y² son iguales a los indicados anteriormente, y R^{7a} es hidrógeno o alquilo inferior.

10 Entre los ejemplos de "alquilo inferior" representados por R^{7a} se incluyen grupos de alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, isohexilo y 3-metilpentilo.

La reacción entre el compuesto de fórmula (1d) y el compuesto de fórmula (8) se lleva a cabo, por ejemplo, en un solvente adecuado o sin utilizar ningún solvente, en presencia de un agente reductor.

15 Entre los ejemplos de solventes utilizables se incluyen agua; alcoholes inferiores (C₁₋₆), tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol y etilenglicol; ácido alifáticos, tales como ácido fórmico y ácido acético; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglima y diglima; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; acetonitrilo; y mezclas de los mismos.

20 Entre los ejemplos de agentes reductores se incluyen ácidos alifáticos, tales como ácido fórmico; sales de metal alcalino de ácido alifático, tales como formato sódico; agentes reductores hidruro, tales como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, triemtoxioborohidruro sódico, hidruro de litio-aluminio y mezclas de los mismos, o mezclas de ácidos alifáticos o sales de metal alcalino de ácido alifático con agentes reductores hidruro; y agentes de hidrogenación reductora catalítica, tales como negro de paladio, carbón de paladio, óxido de platino, negro de platino y níquel de Raney.

30 En el caso de que se utilice como agente reductor un ácido alifático, tal como ácido fórmico, o una sal de metal alcalino de ácido alifático, tal como formato sódico, una temperatura de reacción adecuada típicamente es de entre aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente 200°C, y preferentemente de entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 150°C. La reacción típicamente se completa en un periodo de entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 10 horas. Preferentemente, el ácido alifático o sal de metal alcalino de ácido alifático, se utilice en un amplio exceso respecto al compuesto de fórmula (1d).

35 En el caso de que se utilice un agente reductor hidruro, una temperatura de reacción adecuada típicamente es de entre aproximadamente -80°C y aproximadamente 100°C, y preferentemente de entre aproximadamente -80°C y aproximadamente 70°C. La reacción típicamente se completa en un periodo de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 60 horas. El agente reductor hidruro típicamente se utiliza en una cantidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 moles, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 moles, por cada mol del compuesto de fórmula (1d). En particular en el caso de que se utilice hidruro de litio-aluminio como agente reductor hidruro, resulta preferible utilizar como solvente un éter, tal como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglima o diglima; o un hidrocarburo aromático, tal como benceno, tolueno o xileno. Al sistema de reacción puede añadirse una amina, tal como trimetilamina, trietilamina o N-etildisopropilamina, o un tamiz molecular tal como tamiz molecular 3A (MS-3A) o tamiz molecular 4A (MS-4A).

45 En el caso de que se utilice un agente catalítico de hidrogenación reductora, la reacción típicamente se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -30°C y aproximadamente 100°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 60°C, en una atmósfera de hidrógeno típicamente a una presión de entre aproximadamente la atmosférica y aproximadamente 20 atm, y preferentemente de entre aproximadamente la presión atmosférica y aproximadamente 10 atm, o en presencia de un donador de hidrógenos, tal como ácido fórmico, formato amónico, ciclohexeno o hidrato de hidrazina. La reacción típicamente se completa en un periodo de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 12 horas. El agente catalítico de hidrogenación reductora típicamente se utiliza en una cantidad de entre aproximadamente 0,1% y aproximadamente 40% en peso, y preferentemente de entre aproximadamente 1% y aproximadamente 20% en peso, basado en el compuesto de fórmula (1d).

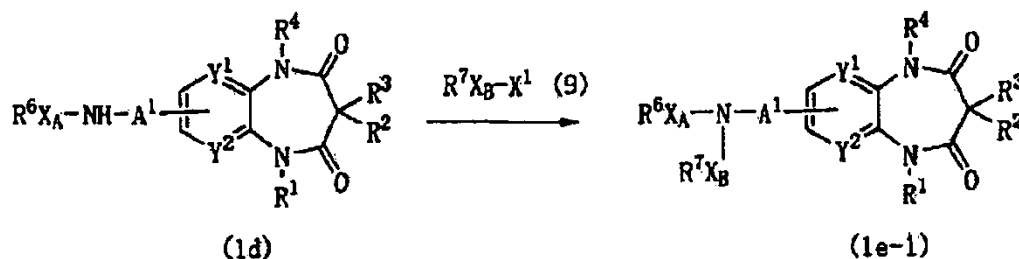
55 En la reacción del compuesto de fórmula (1d) y el compuesto de fórmula (8), el compuesto de fórmula (8) típicamente se utiliza en una cantidad mínima de 1 mol, y preferentemente de entre 1 y 5 moles por cada mol de

compuesto de fórmula (1d).

El compuesto de fórmula (8) también puede ser un compuesto hidratado en el que se une una molécula de agua a un grupo carbonilo.

5

Fórmula de reacción 6



10 en la que $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{X}_\text{A}, \text{X}_\text{B}, \text{A}^1, \text{X}^1, \text{Y}^1$ e Y^2 son iguales a los indicados anteriormente.

La reacción del compuesto de fórmula (1d) con el compuesto de fórmula (9) puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de reacción a las de la reacción del compuesto de fórmula (2) con el compuesto de fórmula (3) mostrada en la fórmula de reacción 1, anteriormente.

15

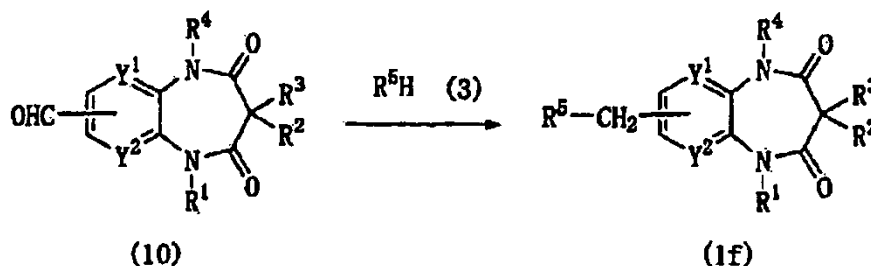
Alternativamente, la reacción del compuesto de fórmula (1d) con el compuesto de fórmula (9) puede llevarse a cabo mediante la conocida "condensación de Ullmann", etc. Puede adoptarse especialmente la reacción, especialmente en el caso de que X_B sea un enlace y R^7 sea arilo o grupo heterocíclico (especialmente heterocíclico insaturado) sustituido opcionalmente. Por ejemplo, la reacción puede llevarse a cabo en un solvente (por ejemplo tolueno, tetrahidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidona (NMP) y dimetilsulfóxido (DMSO)), en presencia de compuesto de cobre (por ejemplo óxidos de cobre, haluros de cobre, tales como yoduro de cobre), un compuesto básico (por ejemplo terc-butóxido sódico, K_3PO_4 y Cs_2CO_3) y, en caso necesario, una fosfina (por ejemplo trifenilfosfina, Xantphos, tri-terc-butilfosfina, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP), tetrafluoroborato, N,N'-dimetiletilendiamina y L-prolina).

20

La temperatura de reacción no se encuentra limitada y la reacción habitualmente se lleva a cabo a temperatura ambiente, bajo calentamiento.

Fórmula de reacción 7

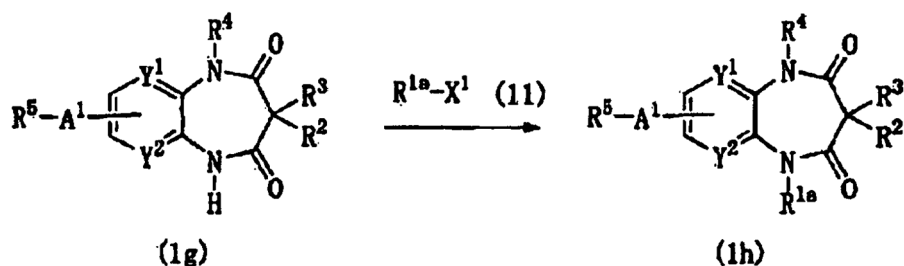
30



en la que $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{Y}^1$ e Y^2 son iguales a los indicados anteriormente.

35 La reacción del compuesto de fórmula (10) con el compuesto de fórmula (3) puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de reacción a las de la reacción del compuesto de fórmula (1d) con el compuesto de fórmula (8) mostrada en la fórmula de reacción 5, anteriormente.

Fórmula de reacción 8



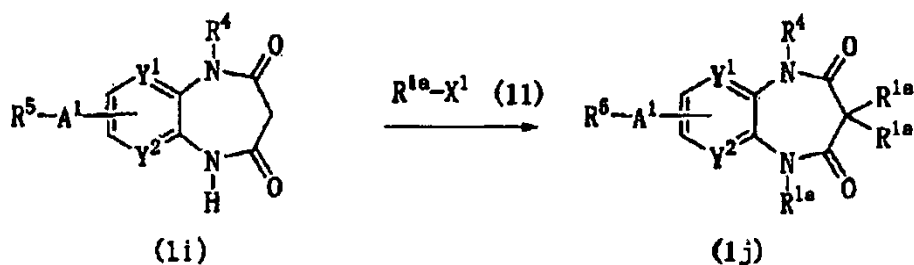
5 en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 , X^1 , Y^1 e Y^2 son iguales a los indicados anteriormente; y R^{1a} es alquilo inferior.

Entre los ejemplos de "alquilo inferior" representado por R^{1a} se incluyen grupos de alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y sec-butilo.

10 La reacción del compuesto de fórmula (1g) con el compuesto de fórmula (11) puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de reacción a las de la reacción del compuesto de fórmula (2) con el compuesto de fórmula (3) mostrada en la fórmula de reacción 1, anteriormente.

15 En la presente reacción, en el caso de que R^4 sea hidrógeno en el compuesto de fórmula (1g), puede obtenerse un compuesto en el que las posiciones 1 y 5 del esqueleto benzodiazepina son simultáneamente sustituidos por el grupo R^{1a} .

Fórmula de reacción 9

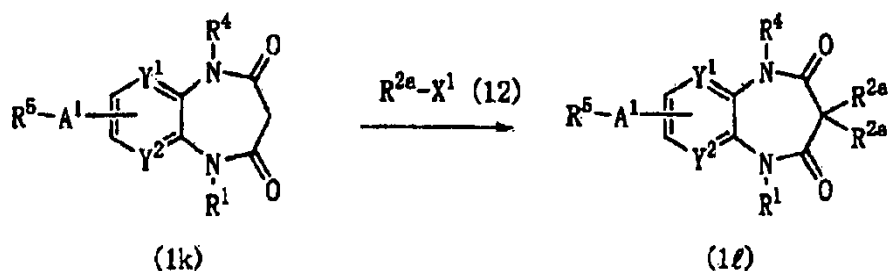


20 en la que R^{1a} , R^4 , R^5 , A^1 , X^1 , Y^1 e Y^2 son iguales a los indicados anteriormente.

25 La reacción del compuesto de fórmula (1i) con el compuesto de fórmula (11) puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de reacción a las de la reacción del compuesto de fórmula (2) con el compuesto de fórmula (3) mostrada en la fórmula de reacción 1, anteriormente.

30 En dicha reacción, en el caso de que R^4 sea hidrógeno en el compuesto de fórmula (1i), puede obtenerse un compuesto en el que las posiciones 1, 3 y 5 del esqueleto benzodiazepina son simultáneamente sustituidas por el grupo R^{1a} .

Fórmula de reacción 10



35 en la que R^1 , R^4 , R^5 , A^1 , X^1 , Y^1 e Y^2 son iguales a los indicados anteriormente; y R^{2a} es alquilo inferior.

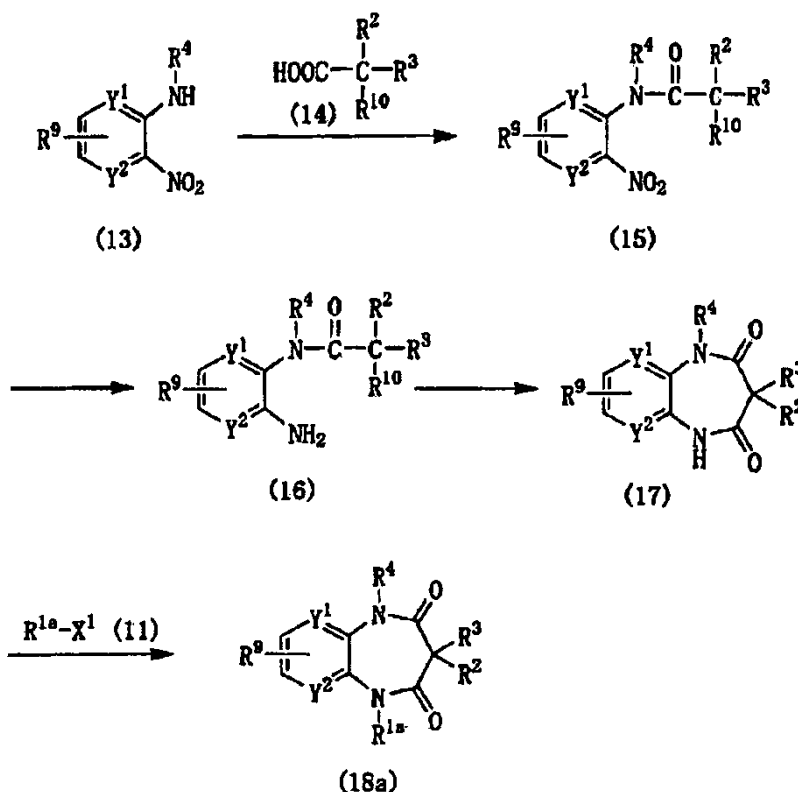
Entre los ejemplos de "alquilo inferior" representados por R^{2a} se incluyen grupos de alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo y sec-butilo.

40

La reacción del compuesto de fórmula (1k) con el compuesto de fórmula (1l) puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de reacción a las de la reacción del compuesto de fórmula (2) con el compuesto de fórmula (3) mostrada en la fórmula de reacción 1, anteriormente.

- 5 En dicha reacción, en el caso de que R^1 y/o R^4 sean hidrógeno en el compuesto de fórmula (1k), puede obtenerse un compuesto en el que las posiciones 1, 3 y 5 del esqueleto benzodiazepina son simultáneamente sustituidas con el grupo R^{2a} .

10 Fórmula de reacción 11



en la que R^2 , R^3 , R^4 , R^{1a} , X^1 , Y^1 e Y^2 son iguales a los indicados anteriormente; y R^9 es alcoxi inferior; y R^{10} es alcoxycarbonilo inferior.

- 15 Entre los ejemplos de "alcoxi inferior" representados por R^9 se incluyen grupos de alcoxi lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, tales como metoxi y etoxi. Entre los ejemplos de "alcoxycarbonilo inferior" representados por R^{10} se incluyen grupos de (alcoxi- C_{1-6})carbonilo, tales como metoxycarbonilo y etoxycarbonilo.

- 20 En la reacción del compuesto de fórmula (13) con el compuesto de fórmula (14), el compuesto de fórmula (13) se hace reaccionar con el compuesto ácido carboxílico de fórmula (14) mediante una reacción general de formación de enlace amida. Las condiciones para las reacciones conocidas de formación de enlace amida pueden utilizarse fácilmente en dicha reacción de formación de amida. Por ejemplo, pueden utilizarse los métodos de reacción siguientes: (i) un método de anhídrido ácido mixto, en el que se hace reaccionar ácido carboxílico (14) con un halocarboxilato de alquilo para formar un anhídrido ácido mixto, que seguidamente se hace reaccionar con amina (13); (ii) un método de éster activo, en el que se convierte ácido carboxílico (14) con un éster activado, tal como un fenil-éster, éster de p-nitrofenilo, éster de N-hidroxisuccinimida o éster de 1-hidroxibenzotriazol, o en una amida activada con benzoxazolín-2-tiona, y el éster o amida activado se hace reaccionar con amina (13); (iii) un método de carbodiimida, en el que se somete ácido carboxílico (14) a una reacción de condensación con amina (13) en presencia de un agente activador, tal como dicitlohexilcarbodiimida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC) o carbonildiimidazol; y (iv) otros métodos, por ejemplo un método en el que se convierte ácido carboxílico (14) en un anhídrido carboxílico utilizando un agente deshidratante, tal como anhídrido acético, y el anhídrido carboxílico se hace reaccionar con amina (13), un método en el que un éster de ácido carboxílico (14) con un alcohol inferior (C_{1-6}) se hace reaccionar con amina (13) a una presión elevada y a alta temperatura, y un método en el que un haluro de ácido de ácido carboxílico (14), es decir, un haluro de ácido carboxílico, se hace reaccionar con amina (13).

Generalmente, el método de anhídrido ácido mixto (i) se lleva a cabo en un solvente, en presencia o en ausencia de

un compuesto básico. Pueden utilizarse cualesquiera solventes utilizados para los métodos convencionales de anhídrido ácido mixto. Entre los ejemplos específicos de solventes utilizables se incluyen hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y tetracloruro de carbono; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano y dimetoxietano; ésteres, tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de isopropilo; solventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y triamida hexametilfosfórica; y mezclas de los ismos.

Entre los ejemplos de compuestos básicos utilizables se incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, trimetilamina, piridina, dimetilalanilina, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO); bases inorgánicas, por ejemplo carbonatos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; hidróxidos de metal, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de calcio; hidruro potásico; hidruro sódico; potasio; sodio; amida sódica; y alcoholatos de metal, tales como metilato sódico y etilato sódico.

Entre los ejemplos de halocarboxilatos de alquilo utilizables en el método de anhídrido ácido mixto se incluyen cloroformato de metilo, bromoformato de metilo, cloroformato de etilo, bromoformato de etilo y cloroformato de isobutilo. En dicho método se utilizan ácido carboxílico (14), un halocarboxilato de alquilo y amina (13), preferentemente en cantidades equimolares, aunque también puede utilizarse cada uno de halocarboxilato de alquilo y ácido carboxílico (14) en una cantidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 1,5 moles por cada mol de amina (13).

La reacción típicamente se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 150°C, y preferentemente de entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 50°C, típicamente durante un periodo de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 30 horas, y preferentemente de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 25 horas.

El método (iii), en el que se lleva a cabo una reacción de condensación en presencia de un agente activador, puede llevarse a cabo en un solvente adecuado en presencia o en ausencia de un compuesto básico. Entre los solventes y compuestos básicos utilizables en este método se incluyen los indicados en lo sucesivo como solventes y compuestos básicos utilizables en el método en el que se hace reaccionar un haluro de ácido carboxílico con amina (13) indicada anteriormente como uno de los otros métodos (iv). Una cantidad adecuada de agente activador típicamente es de por lo menos 1 mol, y preferentemente de entre 1 y 5 moles por cada mol de compuesto (13). En el caso de que se utilice WSC como agente activador, la adición de 1-hidroxibenzotriazol al sistema de reacción permite que se produzca la reacción ventajosamente. La reacción típicamente se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 180°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150°C, y típicamente se completa en un periodo de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 90 horas.

En el caso de que se utilice el método en el que se hace reaccionar un haluro de ácido carboxílico con amina (13), indicado anteriormente como uno de los otros métodos (iv), la reacción se lleva a cabo en presencia de un compuesto básico en un solvente adecuado. Entre los ejemplos de compuestos básicos utilizables se incluyen una amplia diversidad de compuestos básicos conocidos, tales como los utilizados en la reacción de Schotten-Baumann indicada anteriormente. Además de los utilizables en el método de anhídrido ácido mixto, entre los solventes utilizables se incluyen alcoholes, tales como metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, 3-metoxi-1-butanol, etil-Cellosolve y metil-Cellosolve; acetonitrilo; piridina; acetona; y agua. La proporción de haluro de ácido carboxílico a amina (13) no se encuentra limitada y puede seleccionarse convenientemente de un amplio intervalo. Típicamente resulta adecuado utilizar, por ejemplo, como mínimo aproximadamente 1 mol, y preferentemente entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles del haluro de ácido carboxílico por cada mol de amina (13). La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 180°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150°C, y típicamente se completa en un periodo de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 30 horas.

La reacción de formación de enlace amida mostrada en la fórmula de reacción 11 también puede llevarse a cabo haciendo reaccionar ácido carboxílico (14) con amina (13) en presencia de un compuesto de fósforo que sirve de agente de condensación, tal como trifenilfosfina, cloruro de difenilfosfinilo, cloridato de fenil-N-fenilfosforamida, clorofosfato de dietilo, cianofosfato de dietilo, azida difenilfosfórica, cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico o similar.

La reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente y un compuesto básico utilizable para el método en el que se hace reaccionar un haluro de ácido carboxílico con amina (13), típicamente entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 150°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, y típicamente se completa en un periodo de entre aproximadamente 5 minutos y aproximadamente 30 horas. Resulta adecuado utilizar cada uno de agente de condensación y ácido carboxílico (14) en cantidades de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 moles por cada mol

de amina (13).

La reacción de conversión del compuesto de fórmula (15) en el compuesto de fórmula (16) puede llevarse a cabo mediante, por ejemplo, [1] la reducción del compuesto de fórmula (15) en un solvente adecuado utilizando un agente catalítico de hidrogenación reductora, o [2] la reducción del compuesto de fórmula (15) en un solvente inerte adecuado utilizando un agente reductor, tal como una mezcla de un ácido con un metal o sal de metal, una mezcla de un metal o sal de metal con un hidróxido de metal alcalino, sulfuro o sal amónica.

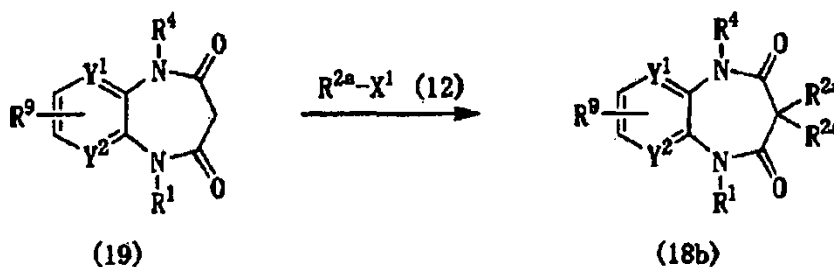
Al utilizar el método [1] en el que se utiliza un agente catalítico de hidrogenación reductora, son ejemplos de solventes utilizables, agua; ácido acético; alcoholes, tales como metanol, etanol e isopropanol; hidrocarburos, tales como n-hexano y ciclohexano; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico y dimetil-éter de dietilenglicol; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de metilo; solventes polares apróticos, tales como N,N-dimetilformamida; y mezclas de los mismos. Entre los ejemplos de agentes catalíticos de hidrogenación reductora se incluyen paladio, negro de paladio, carbón de paladio, carbón de platino, platino, negro de platino, óxido de platino, cromito de cobre y níquel de Raney. El agente reductor típicamente se utiliza en una cantidad de entre aproximadamente 0,02 veces y aproximadamente el peso del compuesto de fórmula (15).

Cuando se utiliza el procedimiento [2], puede utilizarse como agente reductor una mezcla de hierro, cinc, estaño, o cloruro de estaño (II), con un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o ácido sulfúrico; o una mezcla de hierro, sulfato de hierro (II), cinc, o estaño, con un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sodio, un sulfuro tal como sulfuro de amonio, solución de amoníaco acuosa, o una sal de amonio tal como cloruro de amonio. Los ejemplos de disolventes inertes son agua; ácido acético; alcoholes tales como metanol y etanol; éteres tales como dioxano; y sus mezclas. Las condiciones para la reacción de reducción pueden ser seleccionadas adecuadamente según el agente reductor que se vaya a utilizar. Por ejemplo, cuando se utiliza como agente reductor una mezcla de cloruro de estaño (II) y ácido clorhídrico, la reacción se lleva a cabo ventajosamente a aproximadamente 0 a 150°C durante aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 horas. Se utiliza un agente reductor en una cantidad de por lo menos 1 mol, y preferentemente aproximadamente 1 a 5 moles, por mol del compuesto de fórmula (15).

La reacción de conversión del compuesto de fórmula (16) en el compuesto de fórmula (17) se lleva a cabo bajo las mismas condiciones de reacción que las de la reacción del compuesto de fórmula (13) con el compuesto de fórmula (14).

La reacción del compuesto de fórmula (17) con el compuesto de fórmula (11) se lleva a cabo bajo las mismas condiciones de reacción que las de la reacción del compuesto de fórmula (1g) con el compuesto de fórmula (11) en la fórmula de reacción 8.

Fórmula de reacción 12



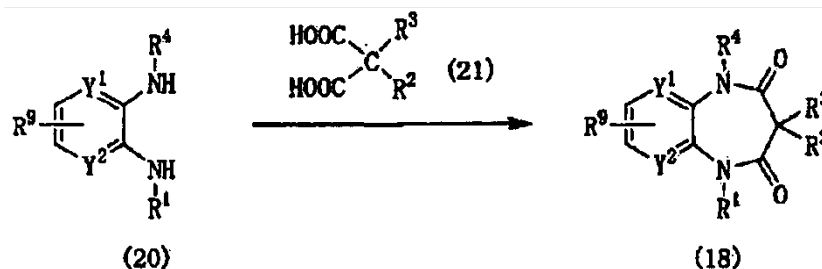
en la que R^1 , R^{2a} , R^4 , R^9 , X^1 , Y^1 e Y^2 son iguales a los indicados anteriormente.

La reacción del compuesto de fórmula (19) con el compuesto de fórmula (12) puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de reacción que las de la reacción del compuesto de fórmula (2) con el compuesto de fórmula (3) mostrado en la fórmula de reacción 1, anteriormente.

En el caso de que R^1 y/o R^4 sea hidrógeno en la reacción del compuesto de fórmula (19) con el compuesto de fórmula (12), el átomo de hidrógeno puede sustituirse por R^{2a} .

El compuesto de fórmula (18) también puede producirse según el procedimiento mostrado en la fórmula de reacción 13, a continuación.

Fórmula de reacción 13

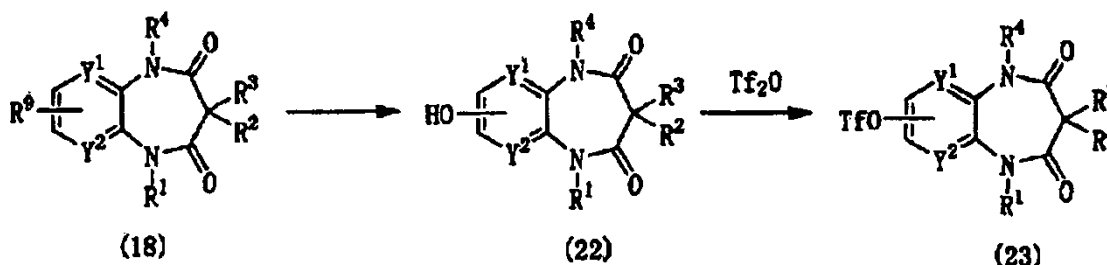


5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , Y^1 e Y^2 son iguales a los indicados anteriormente;

La reacción del compuesto de fórmula (20) con el compuesto de fórmula (21) puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de reacción que las de la reacción del compuesto de fórmula (13) con el compuesto de fórmula (14) mostrado en la fórmula de reacción 11, anteriormente.

10

Fórmula de reacción 14



15 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , Y^1 e Y^2 son iguales a los indicados anteriormente; y Tf es trifluorometanosulfonilo (CF_3SO_2-).

La reacción de conversión del compuesto de fórmula (18) en el compuesto de fórmula (22) puede llevarse a cabo en un solvente adecuado en presencia de un ácido.

20

Entre los ejemplos de solventes se incluyen agua; alcoholes inferiores (C_{1-6}), tales como metanol, etanol e isopropanol; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano y éter dietílico; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; solventes polares, tales como acetonitrilo; y mezclas de los mismos. Entre los ejemplos de ácidos se incluyen ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido bromhídrico; ácidos alifáticos, tales como ácido fórmico y ácido acético; ácidos sulfónicos, tales como ácido p-toluenosulfónico; ácidos de Lewis, tales como fluoruro de boro, cloruro de aluminio y tribromuro de boro; yoduros, tales como yoduro sódico y yoduro potásico; y mezclas de estos yoduros y ácidos de Lewis.

25

La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 200°C , y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150°C , y típicamente se completa en un periodo de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 25 horas. La cantidad de ácido típicamente es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 moles, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 moles por cada mol del compuesto de fórmula (18).

30

35 La reacción de conversión del compuesto de fórmula (22) en el compuesto de fórmula (23) se lleva a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (22) con anhídrido trifluorometanosulfónico en un solvente adecuado, en presencia o en ausencia de un compuesto básico.

35

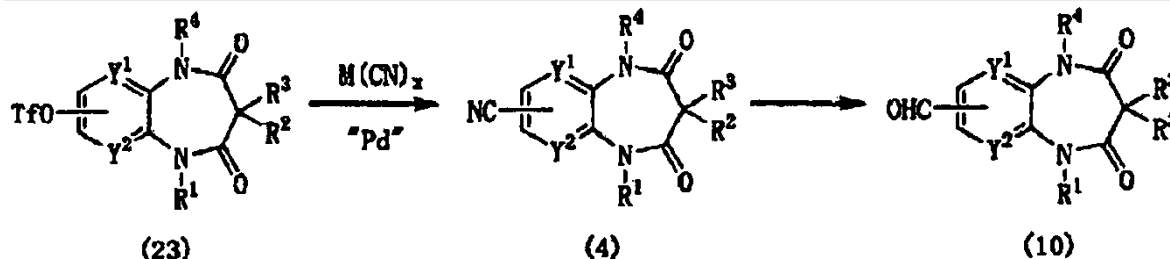
Entre los ejemplos de solventes se incluyen éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano y éter dietílico; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono; solventes polares, tales como acetonitrilo; y mezclas de los mismos. Entre los ejemplos de compuestos básicos se incluyen bases orgánicas, tales como trietilamina, trimetilamina, piridina, dimetilanimina, N-etildisopropilamina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

40

45

La temperatura de reacción no se encuentra limitada y la reacción habitualmente se lleva a cabo bajo condiciones convencionales.

Fórmula de reacción 15



5 en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Tf, Y^1 e Y^2 son iguales a los indicados anteriormente; M es un metal, por ejemplo Na, K, Ag, Zn, Cu, y similares; y X es un número positivo.

10 La reacción de conversión del compuesto de fórmula (23) en el compuesto de fórmula (4) puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (23) con un metal ciano en un solvente adecuado, en presencia de un catalizador.

Entre los ejemplos de cianuros de metal ($M(CN)_x$) se incluyen cianuro sódico, cianuro potásico, cianuro de plata, cianuro de zinc y cianuro cuproso.

15 Entre los ejemplos de solventes utilizables en dicha reacción se incluyen agua; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 2-metoxietanol, monoglina y diglima; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcoholes inferiores (C_{1-6}), tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol y etilenglicol; ácidos alifáticos, tales como ácido acético; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de metilo; cetonas, tales como acetona y metil-etil-cetona; acetonitrilo; piridina; dimetilsulfóxido; N,N-dimetilformamida; triamida hexametilfosfórica; y mezclas de los mismos.

20 Entre los ejemplos de catalizadores se incluyen compuestos de paladio, tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0); diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II); y tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (0).

25 Puede añadirse un ligando, tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno o zinc en polvo, según se requiera, con el fin de estimular la reacción.

30 El catalizador puede ser utilizado típicamente en una cantidad de 0,01 a 1 mol, y preferentemente 0,01 a 0,5 moles, por mol del compuesto de fórmula (23).

El cianuro metálico puede utilizarse típicamente en una cantidad de por lo menos 1 mol, y preferentemente de entre 1 y 3 moles por cada mol del compuesto de fórmula (23).

35 La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de entre la ambiente y 200°C , y preferentemente de entre la temperatura ambiente y aproximadamente 150°C . La reacción se completa típicamente en un periodo de entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 1 semana.

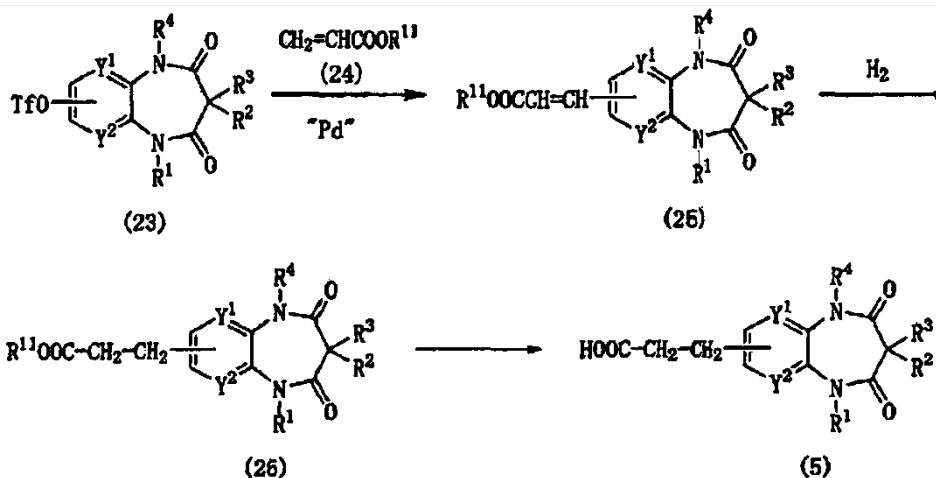
40 La reacción de conversión del compuesto de fórmula (4) en el compuesto de fórmula (10) se lleva a cabo en un solvente adecuado, en presencia de un agente reductor.

45 Entre los ejemplos de solventes se incluyen ácidos alifáticos, tales como ácido fórmico; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico y dimetil-éter de dietilenglicol; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; y mezclas de los mismos.

Entre los ejemplos de agentes reductores se incluyen hidruros de alquil-aluminio, tales como hidruro de diisobutil-aluminio, y níquel de Raney. El agente reductor típicamente se utiliza en una cantidad por lo menos igual, y preferentemente entre igual peso y 5 veces el peso, del compuesto de fórmula (4).

50 La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura de entre la ambiente y 200°C , y preferentemente de entre aproximadamente la temperatura ambiente y aproximadamente 150°C . La reacción se completa típicamente en un periodo de entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 20 horas.

Fórmula de reacción 16



5 en la que R¹, R², R³, R⁴, Tf, Y¹ e Y² son iguales a los indicados anteriormente; y R¹¹ es alquilo inferior.

Entre los ejemplos de "alquilo inferior" representado por R¹¹ se incluyen los grupos de alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo y etilo.

10 La reacción de conversión del compuesto de fórmula (23) y el compuesto de fórmula (24) con el compuesto de fórmula (25) puede llevarse a cabo en un solvente adecuado, en presencia de un catalizador.

15 Entre los ejemplos de solventes utilizables se incluyen agua; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, 2-metoxietanol, monoglisma y diglisma; hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono; alcoholes inferiores (C₁₋₆), tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol y etilenglicol; ácidos alifáticos, tales como ácido acético; ésteres, tales como acetato de etilo y acetato de metilo; cetonas, tales como acetona y metil-etil-cetona; acetonitrilo; piridina; dimetil-sulfóxido; N,N-dimetilformamida; triamida hexametilfosfórica; y mezclas de los mismos.

20 Resultan preferibles a modo de catalizador los compuestos de paladio, por ejemplo, tetracis(trifenilfosfina)paladio (0); diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II); y similares. El catalizador se utiliza típicamente en una cantidad de entre aproximadamente 0,01 moles y aproximadamente 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 0,01 moles y aproximadamente 0,5 moles por cada mol del compuesto de fórmula (23).

25 Además, puede añadirse un compuesto básico, tal como trietilamina o piridina, según se requiera.

La temperatura de reacción no se encuentra limitada, y la reacción habitualmente se lleva a cabo bajo condiciones convencionales.

30 La reacción de conversión del compuesto de fórmula (25) en el compuesto de fórmula (26) puede llevarse a cabo mediante reducción catalítica del compuesto de fórmula (25) en un solvente adecuado en una atmósfera de hidrógeno.

35 En la hidrogenolisis pueden utilizarse ampliamente métodos de hidrogenolisis conocidos. Entre los ejemplos de dichos métodos de hidrogenolisis se incluyen la reducción química y la reducción catalítica.

40 Entre los catalizadores adecuados para la utilización en la reducción catalítica se incluyen los catalizadores de platino, tales como placas de platino, platino esponjoso, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino y alambres de platino; catalizadores de paladio, tal como paladio esponjoso, negro de paladio, óxido de paladio, carbón de paladio, sulfato de paladio/bario y carbonato de paladio/bario; catalizadores de níquel, tales como níquel reducido, óxido de níquel y níquel de Raney; catalizadores de cobalto, tales como cobalto reducido y cobalto de Raney; y catalizadores de hierro, tales como hierro reducido.

45 La cantidad del catalizador utilizada para la reducción catalítica no se encuentra limitada y puede ser una cantidad utilizada generalmente.

50 La temperatura de reacción es típicamente de entre 0°C y 120°C, preferentemente de entre la temperatura ambiente y aproximadamente 100°C, y más preferentemente de entre la temperatura ambiente y 80°C. El tiempo de reacción típicamente es de entre 30 minutos y 24 horas, preferentemente de entre 30 minutos y 10 horas, y más

preferentemente de entre 30 minutos y 4 horas.

La reacción de conversión del compuesto de fórmula (26) en el compuesto de fórmula (5) puede llevarse a cabo mediante hidrólisis del compuesto (26).

5 Dicha reacción hidrolítica se lleva a cabo en un solvente adecuado o sin ningún solvente, en presencia de un compuesto ácido o básico.

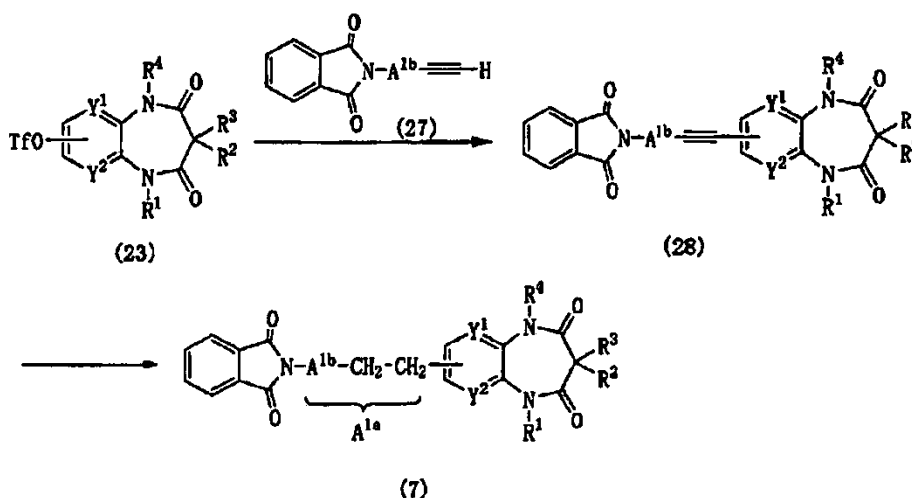
Entre los ejemplos de solventes se incluyen agua, alcoholes inferiores (C_{1-6}), tales como metanol, etanol, isopropanol y terc-butanol; cetonas, tales como acetona y metil-etil-cetona; éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglisma y diglima; ácidos alifáticos, tales como ácido acético y ácido fórmico; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y tetracloruro de carbono; dimetilsulfóxido; N,N-dimetilformamida; triamida hexametilfosfórica; y mezclas de los mismos.

15 Entre los ejemplos de ácidos se incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido bromhídrico; y ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico y ácidos sulfónicos similares. Estos ácidos pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

Entre los ejemplos de compuestos básicos se incluyen carbonatos, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico; e hidróxidos de metal, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico e hidróxido de litio. Estos compuestos básicos pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

25 La reacción hidrolítica ventajosamente se produce típicamente a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 200°C , y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150°C . La reacción típicamente se completa entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 30 horas.

30 Fórmula de reacción 17



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Tf, Y^1 e Y^2 son iguales a los indicados anteriormente; y A^{1b} es alquileo inferior.

35 Entre los ejemplos de "alquileo inferior" representados por A^{1b} se incluyen los grupos alquileo de entre 1 y 4 átomos de carbono, tales como metileno, etileno, trimetileno y tetrametileno.

40 La reacción de conversión del compuesto de fórmula (23) y el compuesto de fórmula (27) en el compuesto de fórmula (28) puede llevarse a cabo en un solvente adecuado, en presencia de un haluro de cobre y un catalizador de paladio.

Entre los ejemplos de solventes se incluyen cetonas, tales como acetona y metil-etil-cetona; éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglisma y diglima; ácidos alifáticos, tales como ácido acético y ácido fórmico; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y tetracloruro de carbono; dimetilsulfóxido; N,N-dimetilformamida; triamida hexametilfosfórica; y mezclas de los mismos.

Entre los ejemplos de haluros de cobre se incluyen cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I) y yoduro de cobre (I).

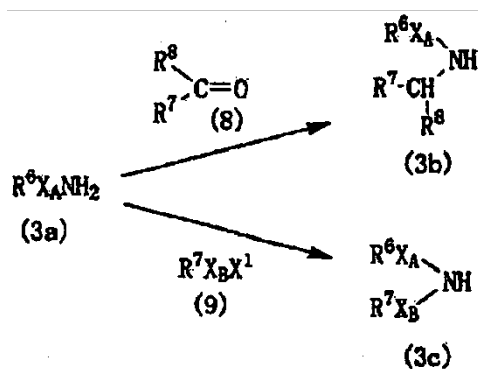
Entre los ejemplos de catalizadores de paladio se incluyen compuestos de paladio, tales como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II).

5 Puede añadirse un compuesto básico, según se requiera. Entre los ejemplos de compuestos básicos se incluyen trietilamina, diisopropilamina, piridina y dietilamina. El compuesto básico puede utilizarse básicamente en una cantidad de entre 0,01 y 10 moles, y preferentemente de entre 0,01 y 1 mol por cada mol del compuesto de fórmula (23).

10 La reacción se produce ventajosamente a una temperatura típicamente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 200°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 180°C. La reacción típicamente se completa en un periodo de entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 30 horas.

15 La reacción de conversión del compuesto de fórmula (28) en el compuesto de fórmula (7) puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de reacción a las de la reacción de conversión del compuesto de fórmula (25) en el compuesto de fórmula (26) mostradas en la fórmula de reacción 16, anteriormente.

Fórmula de reacción 18



20

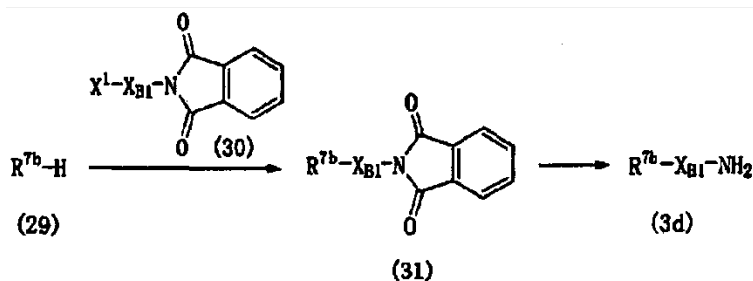
en la que R⁶, R⁷, R⁸, X_A, X_B e X¹ son iguales a los indicados anteriormente.

25 La reacción del compuesto de fórmula (3a) con el compuesto de fórmula (8) puede realizarse en las mismas condiciones de reacción que para la reacción del compuesto de fórmula (1d) con el compuesto de fórmula (8) representada en la fórmula de reacción 5 anterior.

30 La reacción del compuesto de fórmula (3a) con el compuesto de fórmula (9) puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de reacción a las de la reacción del compuesto de fórmula (2) con el compuesto de fórmula (3) mostradas en la fórmula de reacción 1, anteriormente.

El compuesto de fórmula (3), que se utiliza como material de partida, puede prepararse fácilmente mediante el procedimiento mostrado en la fórmula de reacción a continuación.

35 Fórmula de reacción 19



40 en la que R^{7b} es un grupo heterocíclico nitrogenado que presenta opcionalmente uno o más sustituyentes; y X_{B1} es alquileo inferior.

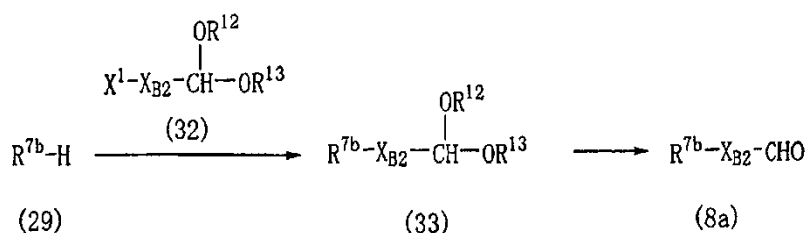
45 Entre los ejemplos de R^{7b} se incluyen, entre los grupos representados por el grupo R⁷ indicado anteriormente, grupos obtenidos mediante la eliminación del hidrógeno de los compuestos heterocíclicos, monocíclicos o policíclicos, saturados o insaturados, que presentan un enlace N-H, y grupos que presentan opcionalmente uno o más sustituyentes.

Entre los ejemplos de "alquileo inferior" representado por X_{B1} se incluyen los grupos alquileo con 2 a 4 átomos de carbono, tales como etileno y trimetileno.

- 5 La reacción del compuesto de fórmula (29) con el compuesto de fórmula (30) puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de reacción a las de la reacción del compuesto de fórmula (2) y el compuesto de fórmula (3) mostradas en la fórmula de reacción 1, anteriormente.

- 10 La reacción de conversión del compuesto de fórmula (31) en el compuesto de fórmula (3d) puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de reacción que las de la reacción de conversión del compuesto de fórmula (7) en el compuesto de fórmula (1c) mostradas en la fórmula de reacción 4, anteriormente.

Fórmula de reacción 20



- 15 en la que R^{7b} es igual al anteriormente indicado; X_{B2} es alquileo inferior; y R^{12} y R^{13} son, cada uno independientemente, alquilo inferior, o R^{12} y R^{13} se encuentran unidos formando alquileo inferior.

- 20 Entre los ejemplos de "alquilo inferior" representado por R^{12} y R^{13} se incluyen grupos de alquilo lineal o ramificado con 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo y n-propilo. Entre los ejemplos de "alquileo inferior" formado por R^{12} y R^{13} en el caso de que se encuentren unidos se incluyen grupos alquileo con 1 a 4 átomos de carbono, tales como metileno, etileno, trimetileno y tetrametileno.

- 25 Entre los ejemplos de "alquileo inferior" representado por X_{B2} se incluyen grupos alquileo con 1 a 6 átomos de carbono, tales como metileno, etileno, trimetileno y tetrametileno.

- 30 La reacción del compuesto de fórmula (29) con el compuesto de fórmula (32) puede llevarse a cabo bajo las mismas condiciones de reacción que las de la reacción del compuesto de fórmula (2) y el compuesto de fórmula (3) mostradas en la fórmula de reacción 1, anteriormente.

La reacción de conversión del compuesto de fórmula (33) en el compuesto de fórmula (8a) puede llevarse a cabo mediante hidrólisis del compuesto (33).

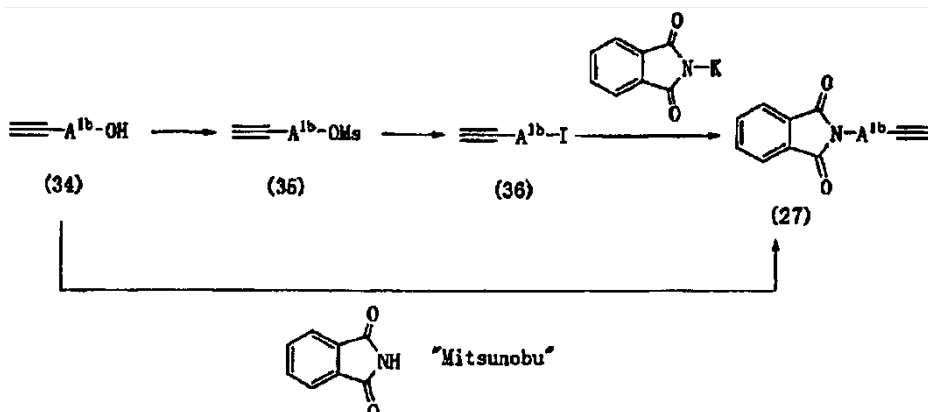
- 35 Dicha reacción hidrolítica se lleva a cabo en un solvente adecuado o sin ningún solvente, en presencia de un compuesto ácido.

- 40 Entre los ejemplos de solventes se incluyen agua, alcoholes inferiores (C_{1-6}), tales como metanol, etanol, isopropanol y terc-butanol; cetonas, tales como acetona y metil-etil-cetona; éteres, tales como éter dietílico, dioxano, tetrahydrofurano, monoglisma y diglisma; ácidos alifáticos, tales como ácido acético y ácido fórmico; ésteres, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; hidrocarburos halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano y tetracloruro de carbono; dimetilsulfóxido; N,N-dimetilformamida; triamida hexametilsulfórica; y mezclas de los mismos.

- 45 Entre los ejemplos de ácidos se incluyen ácidos minerales, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido bromhídrico; y ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido piridinio p-toluenosulfónico (PPTS) y ácidos sulfónicos similares. Estos ácidos pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

- 50 La reacción hidrolítica se produce ventajosamente a una temperatura típicamente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 80°C. La reacción típicamente se completa en un periodo de entre aproximadamente 10 minutos y aproximadamente 30 horas.

Fórmula de reacción 21



5 en la que A^{1b} es igual al anteriormente indicado; y Ms es metanosulfonilo (CH_3SO_2).

La reacción de conversión del compuesto de fórmula (34) en el compuesto de fórmula (35) se lleva a cabo mediante metanosulfonilación (mesilación) del compuesto de fórmula (34) utilizando un método convencional. Típicamente, el compuesto de fórmula (35) puede producirse mediante la reacción del compuesto de fórmula (34) con anhídrido trifluorometanosulfónico en un solvente adecuado (por ejemplo diclorometano), en presencia de un compuesto básico (por ejemplo trietilamina).

La reacción de conversión del compuesto de fórmula (35) en el compuesto de fórmula (36) se lleva a cabo mediante yodación del compuesto de fórmula (35) con un agente de yodación, tal como yoduro sódico, en un solvente adecuado (por ejemplo acetona).

La reacción de conversión del compuesto de fórmula (36) en el compuesto de fórmula (27) puede llevarse a cabo haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (36) con ftalimida potásica en un solvente adecuado (por ejemplo N,N-dimetilformamida).

Alternativamente, el compuesto de fórmula (27) puede producirse directamente mediante la reacción del compuesto de fórmula (34) con ftalimida bajo condiciones de reacción de Mitsunobu (por ejemplo utilizando azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y trifenilfosfina).

25 El compuesto de fórmula (1) según la presente invención y los materiales de partida del mismo pueden producirse utilizando un método sintético conocido o convencional diferente del método de producción descrito anteriormente.

Además, en cada una de las fórmulas se incluyen compuestos en la forma en que un solvato (por ejemplo un hidrato, etanolato, etc.) ha sido añadido a los compuestos de material de partida y compuestos objetivo mostrados en cada una de las fórmulas de reacción.

El compuesto de fórmula (1) según la presente invención incluye estereoisómeros e isómeros ópticos.

35 Los compuestos materiales de partida y compuestos objetivo representados por cada una de las fórmulas de reacción pueden utilizarse en una forma salina apropiada.

Cada uno de los compuestos objetivo obtenidos según las fórmulas de reacción anteriormente indicadas pueden aislarse y purificarse a partir de la mezcla de reacción mediante, por ejemplo, el enfriamiento de la mezcla de reacción, llevando a cabo un procedimiento de aislamiento, tal como filtración, concentración, extracción, etc., con el fin de separar un producto de reacción en bruto y después sometiendo el producto de reacción en bruto a un procedimiento de purificación general, tal como cromatografía de columna, recristalización, etc.

Entre los compuestos de la presente invención, aquellos que presentan un grupo o grupos básicos pueden formar fácilmente sales con ácidos farmacéuticamente aceptables comunes. Entre los ejemplos de estos ácidos se incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y otros ácidos inorgánicos, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido láctico y otros ácidos orgánicos, etc.

Entre los compuestos de la presente invención, aquellos que presentan un grupo o grupos ácidos pueden formar fácilmente sales mediante la reacción con compuestos básicos farmacéuticamente aceptables. Entre los ejemplos de estos compuestos básicos se incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido cálcico, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.

En el compuesto de la presente invención, puede sustituirse uno o más átomos por uno o más átomos isotópicos. Entre los ejemplos de los átomos isotópicos se incluyen deuterio (^2H), tritio (^3H), ^{13}C , ^{14}N , ^{18}O , etc.

5 A continuación se proporciona una explicación de las preparaciones farmacéuticas que comprenden el compuesto de la presente invención a modo de ingrediente activo.

10 Dichas preparaciones farmacéuticas se obtienen mediante la formulación del compuesto de la presente invención en preparaciones farmacéuticas generales, utilizando diluyentes o excipientes utilizados típicamente, tales como rellenos, extensores, ligantes, agentes humectantes, desintegrantes, surfactantes, lubricantes, etc.

15 La forma de dichas preparaciones farmacéuticas puede seleccionarse de entre diversas formas según el propósito de la terapia. Entre los ejemplos típicos se incluyen tabletas, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios, inyecciones (soluciones, suspensiones, etc.) y similares.

20 Para formar tabletas, pueden utilizarse cualquiera de entre diversos portadores conocidos, incluyendo, por ejemplo, lactosa, azúcar blanco, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín, celulosa cristalina y otros excipientes; agua, etanol, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, shellac, metilcelulosa, fosfato potásico, polivinilpirrolidona y otros ligantes; almidón seco, alginato sódico, agar en polvo, laminarán en polvo, hidrogenocarbonato sódico, carbonato cálcico, ésteres de ácido alifático de polioxoetilén-sorbitán, Laurilsulfato sódico, monoglicérido de ácido esteárico, almidón, lactosa y otros desintegrantes; azúcar blanco, estearina, manteca de cacao; aceites hidrogenados y otros inhibidores de desintegración; base amónica cuaternaria, Laurilsulfato sódico y otros inductores de la absorción; glicerina, almidón y otros agentes humectantes; almidón, lactosa, caolín, bentonita, ácido silícico coloidal y otros adsorbentes; talco purificado, estearatos, ácido bórico en polvo, polietilenglicol y otros lubricantes, etc.

25 Dichas tabletas pueden recubrirse con materiales de recubrimiento generales según se requiera, con el fin de preparar, por ejemplo, tabletas recubiertas con azúcar, tabletas recubiertas con gelatina, tabletas con recubrimiento entérico, tabletas recubiertas con película, tabletas bicapa o multicapa, etc.

30 Para formar píldoras, puede utilizarse cualquiera de entre diversos portadores conocidos, incluyendo, por ejemplo, glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, caolín, talco y otros excipientes; goma arábiga en polvo, tragacanto en polvo, gelatina, etanol y otros ligantes; laminarán, agar y otros desintegrantes, etc.

35 Para formar supositorios, puede utilizarse cualquiera de entre diversos portadores conocidos, incluyendo, por ejemplo, polietilenglicol, manteca de cacao, alcoholes superiores, ésteres de alcoholes superiores, gelatina, glicéridos semisintéticos, etc.

40 Para formar una inyección, se esteriliza una solución, emulsión o suspensión y preferentemente se convierte en isotónica con la sangre. Para preparar la solución, emulsión o suspensión, puede utilizarse cualquiera de entre diversos diluyentes conocidos y ampliamente utilizados. Entre los ejemplos de estos diluyentes se incluyen agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácido alifático de polioxietilén-sorbitán, etc. En este caso, la preparación farmacéutica puede contener cloruro sódico, glucosa o glicerina en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica, y puede contener solubilizadores generales, tampones, agentes analgésicos, etc., y además, en caso necesario, agentes colorantes, conservantes, saborizantes, agentes edulcorantes, etc., y/o otras medicinas.

45 La proporción del compuesto de la presente invención en la preparación farmacéutica no se encuentra limitada y puede seleccionarse convenientemente de un amplio intervalo. Resulta típicamente preferible que la preparación farmacéutica contenga el compuesto de la presente invención en una proporción de entre 1% y 70% en peso.

50 La vía de administración de la preparación farmacéutica según la presente invención no se encuentra limitada y la preparación puede administrarse mediante una vía adecuada para la forma de preparación, la edad y sexo del paciente, las condiciones de la enfermedad y otras condiciones.

55 Por ejemplo, se administran por vía oral tabletas, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas. Las inyecciones se administran por vía intravenosa individualmente o mezcladas con transfusiones generales mediante inyección, tales como soluciones de glucosa, soluciones de aminoácidos o similares, o administrarse individualmente por vía intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal, según se requiera. Los supositorios se administran por vía intrarrectal.

60 La dosis de la preparación farmacéutica se selecciona convenientemente según el método de utilización, la edad y sexo del paciente, la gravedad de la enfermedad y otras condiciones, y típicamente es de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal/día, y preferentemente de entre 0,001 y 50 mg/kg de peso corporal/día, en dosis individuales o divididas.

Debido a que la dosis varía según diversas condiciones, una dosis más pequeña que el intervalo anteriormente indicado puede resultar suficiente, o puede resultar necesaria una dosis más grande que el intervalo anteriormente indicado.

5 Al administrarlo en el cuerpo humano en forma de fármaco, el compuesto de la presente invención puede utilizarse concurrentemente con, o antes o después de, antitrombóticos tales como inhibidores de la coagulación sanguínea y agentes antiplaquetarios (por ejemplo warfarina, aspirina, etc.). Además, el presente compuesto puede utilizarse concurrentemente con, o antes o después, de fármacos para el tratamiento de enfermedades crónicas, 10 tales como fármacos antihipertensivos (inhibidores de la ACE, beta-bloqueantes, antagonistas de receptores de la angiotensina II), fármacos para la insuficiencia cardíaca (agentes cardiotónicos, diuréticos) y agentes de tratamiento de la diabetes.

15 El compuesto de la presente invención presenta potentes efectos bloqueantes de los canales Kv1.5 y/o GIRK1/4 humanos y débiles efectos bloqueantes de los canales de HERG. De esta manera, el compuesto de la invención presenta características de un agente bloqueante de canales del K⁺ con actividad auricular selectiva.

20 Por lo tanto, el compuesto de la invención puede utilizarse como sustancia farmacológicamente activa que es más segura y proporciona un efecto más potente sobre la prolongación del efecto refractario auricular que los agentes antiarrítmicos convencionales. El compuesto de la invención se utiliza preferentemente como agente terapéutico para las arritmias, tales como la fibrilación auricular, el aleteo auricular y la taquicardia auricular (eliminación de la 25 arritmia y/o prevención de la aparición de la misma). El compuesto de la invención en particular se utiliza preferiblemente como agente terapéutico para la fibrilación auricular (desfibrilación y mantenimiento del ritmo sinusal). El compuesto de la invención puede utilizarse además como agente profiláctico para tromboembolismo, tal como el infarto cerebral, y como agente terapéutico para la insuficiencia cardíaca.

30 El compuesto con potentes efectos bloqueantes de los canales tanto Kv1.5 como GIRK1/4 humanos presenta efectos más potentes de prolongación del periodo refractario auricular y es altamente seguro en comparación con compuestos que inhiben cualquiera de los canales. Además, dicho compuesto presenta mayores efectos 35 terapéuticos sobre la fibrilación auricular (desfibrilación y mantenimiento del ritmo sinusal) que compuestos que inhiben cualquiera de los canales. Por lo tanto, el compuesto con potentes efectos bloqueantes de los canales tanto Kv1.5 como GIRK1/4 humanos resulta particularmente útil como agente terapéutico para arritmias tales como la fibrilación auricular, el aleteo auricular y la taquicardia auricular (terminación de las arritmias y/o prevención de la aparición de arritmias). Dicho compuesto resulta particularmente útil como agente terapéutico para la fibrilación auricular (desfibrilación y mantenimiento del ritmo sinusal).

Descripción de realizaciones

40 Los Ejemplos siguientes pretenden ilustrar la presente invención en mayor detalle.

Ejemplo de referencia 1

Síntesis de 8-metoxi-1-metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45 Se añadió etóxido sódico (204 mg) a una solución en etanol (15 ml) de etil-éster de ácido N-(2-amino-5-metoxifenil)-N-metilmalonámico (266 mg). La mezcla se agitó a 65°C durante 2,5 horas. El líquido de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=1:0→10:1). El producto purificado se condensó a sequedad bajo 50 presión reducida, proporcionando el compuesto del título (176,3 mg) en forma de unos polvos blancos.

50 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 3,36 (2H, s), 3,43 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,79-6,83 (1H, m), 7,06-7,09 (1H, m) y 8,72 (1H, br-s).

Ejemplo de referencia 2

55 Síntesis de 1-etil-7-metoxi-5-metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60 Se suspendió hidruro sódico (al 60% en aceite, 44 mg) en DMF (8 ml) y se enfrió a 0°C en un baño de agua helada. Se añadió al mismo 8-metoxi-1-metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (220 mg) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a 0°C durante una hora. Se añadió a la mezcla yoduro de etilo (187 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=4:1→1:1). El producto purificado se condensó a sequedad, proporcionando el compuesto del título (190,2 mg) en forma de un sólido amarillo.

65 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,11 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,32 (2H, m), 3,59-3,68 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,18-4,30 (1H, m), 6,78

(1H, d, J=2,8 Hz), 6,84 (1H, dd, J=9,0 y 2,8 Hz), 7,26 (1H, d, J=9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 3

5 Síntesis de 1-etil-7-metoxi-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Se suspendió hidruro sódico (al 60% en aceite, 76 mg) en DMF (8 ml). Se añadió al mismo 1-etil-7-metoxi-5-metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (190 mg) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadió al mismo yoduro de metilo (0,19 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres días. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo). El producto purificado se condensó a sequedad, proporcionando el compuesto del título (169 mg) en forma de polvos amarillos.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,86 (3H, s), 1,15 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,65-3,76 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,12-4,24 (1H, m), 6,73 (1H, d, J=2,8 Hz), 6,83 (1H, dd, J=9,0 y 2,8 Hz) y 7,22 (1H, d, J=9,0 Hz).

Ejemplo de referencia 4

20 Síntesis de 7-metoxi-1,3,3,5-tetrametil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Se suspendió hidruro sódico (al 60% en aceite, 128 mg) en DMF (10 ml). Se añadió al mismo 8-metoxi-1-metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (176 mg) a 0°C. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante una hora. Se añadió al mismo yoduro de metilo (0,25 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se condensó bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de hexano, proporcionando el compuesto del título (161,6 mg) en forma de unos polvos blancos.

30 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,87 (3H, s), 1,54 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,73 (1H, s), 6,84 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,14 (1H, d, J=8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 5

35 Síntesis de 1-etil-7-hidroxi-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Se añadió solución 1,0 M de tribromuro de boro/diclorometano (1,22 ml) a una solución de diclorometano (3 ml) de 1-etil-7-metoxi-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (169 mg) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y metanol a la mezcla de reacción y la extracción se llevó a cabo utilizando una mezcla de diclorometano/metanol (diclorometano:metanol=10:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se condensó a sequedad bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (156,4 mg) en forma de unos polvos blancos.

45 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,55 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,66-3,78 (1H, m), 4,12-4,23 (1H, m), 6,79 (1H, d, J=2,7 Hz), 6,84 (1H, dd, J=8,8 y 2,7 Hz), 6,88 (1H, s), 7,18 (1H, d, J=8,8 Hz).

Ejemplo de referencia 6

Síntesis de 7-hidroxi-1,3,3,5-tetrametil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 5 utilizando materiales de partida apropiados.

55 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,90 (3H, s), 1,49 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,40 (3H, s), 6,73 (1H, d, J=2,7 Hz), 6,80 (1H, dd, J=8,9 y 2,7 Hz), 7,13 (1H, d, J=8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 7

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il-éster de ácido trifluorometanosulfónico

60 Una solución en diclorometano (50 ml) de 1-etil-7-hidroxi-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (2,6 g) se enfrió con hielo. Tras añadir trietilamina (1,5 ml) a la solución, se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron además al mismo trietilamina (0,75 ml) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,75 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se condensó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de

sílice (n-hexano:acetato de etilo=10:1→5:5). El producto purificado se condensó a sequedad bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (3,4 g) en forma de un sólido blanco (rendimiento=86%).

5 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,87 (3H, s), 1,23 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,52 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,81-3,91 (1H, m), 4,04-4,14 (1H, m), 7,15-7,22 (2H, m), 7,40 (1H, d, J=8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 8

10 Síntesis de 1,5-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il-éster de ácido trifluorometanosulfónico

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 7 utilizando materiales de partida apropiados.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 3,29 (1H, d, J=12,7 Hz), 3,43 (6H, s), 3,48 (1H, d, J=12,7 Hz), 7,21-7,26 (2H, m), 7,38-7,41 (1H, m).

Ejemplo de referencia 9

20 Síntesis de 1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il-éster de ácido trifluorometanosulfónico

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 7 utilizando materiales de partida apropiados.

25 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,88 (3H, s), 1,56 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,45 (3H, s), 7,16-7,21 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,9 Hz).

Ejemplo de referencia 10

30 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

35 Se añadieron 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il-éster de ácido trifluorometanosulfónico (0,12 g), cianuro de zinc (70 mg), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (7 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (8 mg) y zinc en polvo (2 m) a DMF (1 ml) y la mezcla se calentó durante 20 minutos a 170°C (reactor de microondas). El líquido de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se sometió a filtración a través de Celite. El filtrado se condensó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=50:50→0:100). El producto purificado se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (77 mg) en forma de un sólido blanco.

40 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,88 (3H, s), 1,25 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,55 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,89-3,95 (1H, m), 4,05-4,11 (1H, m), 7,43 (1H, d, J=9,1 Hz), 7,53-7,56 (2H, m).

Ejemplo de referencia 11

45 Síntesis de 1,5-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 10 utilizando materiales de partida apropiados.

50 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 3,25 (1H, d, J=12,7 Hz), 3,438 (3H, s), 3,444 (3H, s), 3,50 (1H, d, J=12,7 Hz), 7,42 (1H, J=8,4 Hz), 7,57-7,62 (2H, m).

Ejemplo de referencia 12

55 Síntesis de 1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 10 utilizando materiales de partida apropiados.

60 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,88 (3H, s), 1,56 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,46 (3H, s), 7,34-7,37 (1H, m), 7,53-7,57 (2H, m).

Ejemplo de referencia 13

65 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

Se suspendieron 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo (1,0 g) y níquel de Raney (3,0 g) en ácido fórmico (10 ml) y la mezcla se agitó a 100°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar las materias solubles y el filtrado se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=50:50→20:80). El producto purificado se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,92 g) en forma de un sólido amarillento-blanco (rendimiento=92%).

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,88 (3H, s), 1,26 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,56 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,92-3,99 (1H, m), 4,07-4,15 (1H, m), 7,50 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,77-7,80 (2H, m), 10,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 14

Síntesis de 7-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)but-1-inil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Se añadieron 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il-éster de ácido trifluorometano-sulfónico (0,59 g), 2-(but-3-inil)isoindol-1,3-diona (0,3 g), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (53 mg), yoduro de cobre (I) (29 mg) y trietilamina (0,39 ml) a DMF (4 ml). La mezcla se calentó a 150°C (horno de microondas) durante 10 minutos. El líquido de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se sometió a filtración a través de Celite. El filtrado se condensó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=60:40→30:70). El producto purificado se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,51 g) en forma de un sólido amarillento-blanco.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,84 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,38 (3H, s), 3,68-3,80 (1H, m), 3,99 (2H, t, J=6,3 Hz), 4,00-4,15 (1H, m), 7,19-7,20 (3H, m), 7,73-7,76 (2H, m), 7,87-7,89 (2H, m).

Ejemplo de referencia 15

Síntesis de 7-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)-prop-1-inil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,9-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 14 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,71-3,89 (1H, m), 4,03-4,18 (1H, m), 4,70 (2H, s), 7,20-7,31 (3H, m), 7,75-7,78 (2H, m), 7,90-7,93 (2H, m).

Ejemplo de referencia 16

Síntesis de etil-éster de ácido (E)-3-[1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)acrílico

Se añadieron 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il-éster de ácido trifluorometano-sulfónico (0,40 g), acrilato de etilo (0,13 g), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II) (35 mg), cloruro de litio (64 mg) y trietilamina (0,19 ml) a DMF (4 ml). La mezcla se calentó a 180°C (horno de microondas) durante 20 minutos. El líquido de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se sometió a filtración a través de Celite. El filtrado se condensó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=70:30→30:70). El producto purificado se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,36 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,88 (3H, s), 1,22 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,35 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,55 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,81-3,90 (1H, m), 4,08-4,25 (1H, m), 4,13 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,45 (1H, d, J=16,0 Hz), 7,25-7,27 (1H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,65 (1H, d, J=16,0 Hz).

Ejemplo de referencia 17

Síntesis de etil-éster de ácido 3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-propiónico

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,1 g) a una solución en metanol (10 ml) de etil-éster de ácido (E)-3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)acrílico (0,36 g). La mezcla se sometió a reducción catalítica a temperatura ambiente y bajo presión normal. Se eliminó el catalizador mediante filtración en Celite, seguido de la concentración bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,29 g) en forma de un sólido marrón.

RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,23 (3H, t J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,65 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,40 (3H, s), 3,77-3,90 (1H, m), 4,01-4,21 (3H, m), 7,07-7,11 (2H, m), 7,21-7,26 (1H, m).

Ejemplo de referencia 18

5 Síntesis de ácido 3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-propiónico

10 Se añadió solución acuosa al 50% de hidróxido sódico (1 ml) a una solución en metanol (20 ml) de etil-éster de ácido 3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-propiónico (1,1 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido del lavado con éter. Se añadió un ácido clorhídrico a la capa acuosa, seguido de la extracción utilizando acetato de etilo y el secado utilizando sulfato de magnesio. El producto seco se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,97 g) en forma de una materia aceitosa incolora.

15 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,52 (3H, s), 2,72 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J=7,5 Hz), 3,40 (3H, s), 3,72-3,88 (1H, m), 4,03-4,21 (1H, m), 7,09-7,13 (2H, m), 7,23-7,26 (1H, m).

Ejemplo de referencia 19

20 Síntesis de terc-butil-éster de ácido 2-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)etil-carbámico

25 Se añadieron azida de difenilfosforilo (1,0 ml) y terc-butanol (10 ml) a una solución en THF (10 ml) de ácido 3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-propiónico (0,97 g) y trietilamina (0,67 ml). La mezcla se agitó a 100°C durante la noche. El líquido de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=80:20→50:50). El producto purificado se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,38 g) en forma de una materia aceitosa incolora.

30 RMN-¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,43 (9H, s), 1,53 (3H, s), 2,83 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,38 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,41 (3H, s), 3,71-3,85 (1H, m), 4,03-4,19 (1H, m), 4,57 (1H, br), 7,06-7,11 (2H, m), 7,22-7,27 (1H, m).

Ejemplo de referencia 20

35 Síntesis de 5-(2,2-dihidroxi-5H-furo[3,2-c]piridín-4-ona

40 Se suspendió hidruro sódico (al 60% en aceite, 0,36 g) en DMF (10 ml) y se enfrió hasta 0°C en un baño de agua helada. Se añadió a la misma 5H-furo[3,2-c]piridín-4-ona (1,0 g) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a 0°C durante una hora. Se añadió al mismo dietilacetil de bromoacetaldehído (2,6 ml) y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se condensó bajo presión reducida. Se añadió un ácido clorhídrico 3 N (5,8 ml) a una solución en acetona (20 ml) del residuo y el líquido se agitó a 60°C durante 5 horas. Se añadió agua al líquido de reacción y se agitó a temperatura ambiente. Las materias insolubles precipitadas se separaron, se lavaron con agua y se secaron, proporcionando el compuesto del título (0,90 g) en forma de un sólido blanco.

45 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 3,88 (d, J=5,4 Hz, 2H), 4,95-5,03 (m, 1H), 6,08 (d, J=6,4 Hz, 2H), 6,69 (dd, J=7,4, 0,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=2,1 y 0,8 Hz, 1H), 7,50 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J=2,1 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 21

50 Síntesis de 5-(2,2-dihidroxi-etil)-7-metil-5H-furo[3,2-c]piridín-4-ona

55 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20 utilizando materiales de partida apropiados.

60 RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 2,28 (3H, d, J=1,0 Hz), 3,85 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,95-5,02 (1H, m), 6,06 (2H, d, J=6,3 Hz), 6,95 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,33 (1H, d, J=1,0 Hz), 7,90 (1H, d, J=2,1 Hz).

Ejemplo de referencia 22

60 Síntesis de 5-(2,2-dihidroxi-etil)-2-metil-5H-furo[3,2-c]piridín-4-ona

65 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 2,36 (s, 3H), 3,86 (d, J=5,4 Hz, 2H), 4,94-4,98 (m, 1H), 6,04 (d, J=6,4 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 6,59 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J=7,4 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 23

5 Síntesis de 5-(2,2-dihidroxiethyl)-2,3-dimetil-5H-furo[3,2-c]piridín-4-ona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20 utilizando materiales de partida apropiados.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 2,18 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,84 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,95-5,02 (1H, m), 6,04 (2H, d, J=6,2 Hz), 6,53 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,38 (1H, d, J=7,4 Hz).

Ejemplo de referencia 24

15 Síntesis de 5-(2,2-dihidroxiethyl)-2,7-dimetil-5H-furo[3,2-c]piridín-4-ona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20 utilizando materiales de partida apropiados.

20 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 2,14 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,82 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,95-5,01 (1H, m), 6,10 (2H, d, J=6,2 Hz), 6,55 (1H, s), 7,24 (1H, s).

Ejemplo de referencia 25

25 Síntesis de la 6-(2,2-dihidroxiethyl)-4-metil-6H-furo[2,3-c]piridín-7-ona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20 utilizando materiales de partida apropiados.

30 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 2,17 (3H, s), 3,86 (2H, d, J=5,4 Hz), 4,95-5,01 (1H, m), 6,06 (2H, d, J=6,2 Hz), 6,92 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,17 (1H, s), 8,10 (1H, d, J=1,8 Hz).

Ejemplo de referencia 26

35 Síntesis de 5-(2,2-dihidroxiethyl)-5H-tieno[3,2-c]piridín-4-ona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20 utilizando materiales de partida apropiados.

40 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 3,90 (d, J=6,3 Hz, 2H), 4,99-5,04 (m, 1H), 6,07 (d, J=6,3 Hz, 2H), 6,86 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,57-7,64 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 27

45 Síntesis de 6-(2,2-dihidroxiethyl)-6H-tieno[2,3-c]piridín-7-ona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 20 utilizando materiales de partida apropiados.

50 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 3,98 (d, J=5,3 Hz, 2H), 5,11-5,16 (m, 1H), 6,04 (d, J=6,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J=7,1 Hz, 2H), 7,27 (d, J=5,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J=7,1 Hz, 1H), 7,84 (d, J=5,2 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 28

55 (1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-acetonitrilo

A una solución de 7-clorometil-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (1,11 g) en DMF (15 ml) se añadió cianuro sódico (0,59 g) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato de magnesio y se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,84 g) en forma de un aceite amarillo pálido.

60 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,85 (3H, s), 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,54 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,77-3,86 (3H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 7,21-7,24 (2H, m), 7,34 (1H, d, J=8,3 Hz).

65

Ejemplo de referencia 29

2-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-2-metil-propionitrilo

5 Se disolvió (1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-acetonitrilo (0,84 g) en DMF (20 ml) y se enfrió a 0°C en un baño de agua helada. Se añadió al mismo hidruro sódico (al 60% en aceite, 0,259 g) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. Se añadió al mismo yoduro de metilo (0,405 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió metanol a la mezcla de reacción y la mezcla se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=4:1→1:1). El producto purificado se condensó a sequedad bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,9 g) en forma de unos polvos blancos.

10 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,06 Hz), 1,54 (3H, s), 1,77 (6H, s), 3,45 (3H, s), 3,78-3,87 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 7,34 (3H, s).

15 **Ejemplo de referencia 30**

Ácido 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carboxílico

20 A una solución en t-butanol (20 ml) y H₂O (5 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído (2,25 g) y 2-metil-2-buteno (3,25 ml) se añadió dihidrogenofosfato sódico (0,92 g) y clorito sódico (2,081 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción utilizando acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,98 g) en forma de unos polvos blancos. p.f.: 296°C-299°C.

Ejemplo de referencia 31

7-Bromometil-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

30 Se añadió bromuro de litio (0,678 g) a una solución en THF (2,3 ml) de 7-clorometil-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (0,23 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,24 g) en forma de un sólido blanco.

35 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,85 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,77-3,87 (1H, m), 4,08-4,17 (1H, m), 4,49 (2H, s), 7,28-7,29 (3H, m).

Ejemplo de referencia 32

1-Etil-7-(3-hidroxiopropil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45 Se disolvió ácido 3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)propiónico (1,0 g) en THF (20 ml) y se enfrió a 0°C en un baño de agua helada. Se añadieron trietilamina (0,525 ml) y cloroformato de etilo (0,325 ml) a esta solución y se agitó durante 30 minutos a la misma temperatura. Se añadió borohidruro sódico (0,36 g) a la mezcla bajo enfriamiento en un baño de metanol y hielo. Se añadió gota a gota metanol (0,64 ml) a la mezcla y se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=1:1→0:1). El producto purificado se condensó a sequedad bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,71 g) en forma de un aceite incoloro.

50 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 1,88-1,95 (2H, m), 2,76 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,41 (3H, s), 3,71 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,74-3,83 (1H, m), 4,10-4,19 (1H, m), 7,07 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,11 (1H, dd, J=8,3 y 1,8 Hz), 7,23 (1H, d, J=8,3 Hz).

Ejemplo de referencia 33

60 1-(2-Metoxi-etil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 10 utilizando materiales de partida apropiados.

65 p.f.: 184°C a 185°C.

Ejemplo de referencia 34

1-Isobutil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

- 5 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 10 utilizando materiales de partida apropiados.

p.f.: 204°C a 205°C.

10 Ejemplo de referencia 35

1-(2-Metoxi-etil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

- 15 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13 utilizando materiales de partida apropiados.

p.f.: 163°C a 166°C.

20 Ejemplo de referencia 36

1-Isobutil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

- 25 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13 utilizando materiales de partida apropiados.

p.f.: 154°C a 155°C.

Ejemplo de referencia 37

- 30 1-Ciclopropil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 10 utilizando materiales de partida apropiados.

- 35 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,43 (2H, br), 1,07 (2H, br), 1,66 (3H, br), 3,17-3,23 (1H, m), 7,35 (1H, br), 7,50-7,56 (2H, m), 8,67 (1H, br).

Ejemplo de referencia 38

- 40 1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-2,9-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 10 utilizando materiales de partida apropiados.

- 45 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,22-0,23 (2H, m), 0,46-0,48 (2H, m), 0,98-1,07 (1H, m), 3,90 (1H, br-d), 7,38-7,54 (3H, m), 9,42 (1H, br).

Ejemplo de referencia 39

- 50 1-Ciclopropil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13 utilizando materiales de partida apropiados.

- 55 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,44 (2H, br), 1,08 (2H, br), 1,30 (6H, br), 3,20-3,25 (1H, m), 7,49 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,78 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 9,98 (1H, s).

Ejemplo de referencia 40

- 60 1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13 utilizando materiales de partida apropiados.

- 65 p.f.: 124°C a 125°C.

Ejemplo de referencia 41

1-Ciclopropil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

- 5 Se disolvió 1-(2-metoxi-etil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo (1,0 g) en DMF (10 ml) y se enfrió a 0°C en un baño de agua helada. Se añadió al mismo hidruro sódico (al 60% en aceite, 0,167 g) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. Se añadió al mismo yoduro de metilo (0,216 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua (100 ml) a la mezcla de reacción y se enfrió a 0°C en un baño de agua helada. Las materias insolubles precipitadas se separaron y se secaron, proporcionando el compuesto del título (0,61 g) en forma de unos polvos blancos.

10 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,10-0,17 (1H, m), 0,66-0,73 (1H, m), 0,82-0,92 (1H, m), 0,89 (3H, s), 1,21-1,29 (1H, m), 1,55 (3H, s), 3,16-3,22 (1H, m), 3,41 (3H, s), 7,50-7,57 (3H, m).

15 Ejemplo de referencia 42

1-Isobutil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

- 20 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 41 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,72 (3H, d, J=6,7 Hz), 0,75 (3H, d, J=6,7 Hz), 0,86 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,77-1,88 (1H, m), 3,35 (1H, dd, J=13,7, 6,6 Hz), 3,45 (3H, s), 4,40 (1H, dd, J=13,7, 8,4 Hz), 7,41 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,53-7,57 (2H, m).

25 Ejemplo de referencia 43

1-(2-Metoxi-etil)-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

- 30 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 41 utilizando materiales de partida apropiados.

35 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,89 (3H, s), 1,55 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,59 (1H, ddd, J=10,4, 5,0, 3,7 Hz), 3,75 (1H, ddd, J=10,4, 7,8, 3,4 Hz), 3,94 (1H, ddd, J=14,4, 7,8, 3,7 Hz), 4,12 (1H, ddd, J=14,4, 5,0, 3,4 Hz), 7,52-7,55 (2H, m), 7,81-7,84 (1H, m).

Ejemplo de referencia 44

5-Ciclopropil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

- 40 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 10 utilizando materiales de partida apropiados.

p.f.: 252°C a 253°C.

45 Ejemplo de referencia 45

5-Isobutil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,9]diazepín-7-carbonitrilo

- 50 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 10 utilizando materiales de partida apropiados.

p.f.: 219°C a 220°C.

Ejemplo de referencia 46

5-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][2,4]diazepín-7-carbonitrilo

- 55 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 10 utilizando materiales de partida apropiados.

60 p.f.: 234°C a 236°C.

Ejemplo de referencia 47

- 65 5-(2-Metoxi-etil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 10 utilizando materiales de partida apropiados.

p.f.: 247°C a 248°C.

5

Ejemplo de referencia 48

3-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-propil-éster de ácido metanosulfónico

10

Se obtuvo la síntesis del compuesto del título a partir de 1-etil-7-(3-hidroxipropil)-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepina y cloruro de metanosulfonilo de una manera convencional.

15

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,86 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,05-2,16 (2H, m), 2,79 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,03 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,74-3,83 (1H, m), 4,10-4,18 (1H, m), 4,26 (2H, t, J=6,2 Hz), 7,07 (1H, dd, J=8,3 y 2,0 Hz), 7,10 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,25 (1H, d, J=8,3 Hz).

Ejemplo de referencia 49

20

1-Ciclopropil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13 utilizando materiales de partida apropiados.

25

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,10-0,20 (1H, m), 0,66-0,73 (1H, m), 0,73-0,94 (1H, m), 0,89 (3H, s), 1,21-1,28 (1H, m), 1,55 (3H, s), 3,91-3,45 (1H, m), 3,45 (3H, s), 7,57 (1H, d, 8,4 Hz), 7,74 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,79 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 10,01 (1H, s).

Ejemplo de referencia 50

30

1-Isobutil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13 utilizando materiales de partida apropiados.

35

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,71 (3H, d, J=6,7 Hz), 0,75 (3H, d, J=6,7 Hz), 0,86 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,76-1,90 (1H, m), 3,39 (1H, dd, J=13,6, 6,6 Hz), 3,49 (3H, s), 4,42 (1H, dd, J=13,6, 8,4 Hz), 7,47 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,76-7,79 (2H, m), 10,01 (1H, s).

40

Ejemplo de referencia 51

1-(2-Metoxi-etil)-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

45

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,88 (3H, s), 1,55 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,60 (1H, ddd, J=10,4, 5,2, 4,1 Hz), 3,74 (1H, ddd, J=10,4, 7,1, 4,1 Hz), 4,01-4,15 (2H, m), 7,75-7,78 (2H, m), 7,80-7,83 (1H, m), 10,01 (1H, s).

50

Ejemplo de referencia 52

5-Isobutil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

55

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13 utilizando materiales de partida apropiados.

p.f.: 208°C a 211°C.

Ejemplo de referencia 53

60

5-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13 utilizando materiales de partida apropiados.

65

p.f.: 183°C a 188°C.

Ejemplo de referencia 54

5 1,3,3-Trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 10 utilizando materiales de partida apropiados.

p.f.: 289°C a 294°C.

Ejemplo de referencia 55

10 1-Etil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

15 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 10 utilizando materiales de partida apropiados.

p.f.: 215°C a 218°C.

Ejemplo de referencia 56

20 3,3,5-Trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

25 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 10 utilizando materiales de partida apropiados.

p.f.: 250°C a 251°C.

Ejemplo de referencia 57

30 5-Etil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

35 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 10 utilizando materiales de partida apropiados.

p.f.: 241°C a 247°C.

Ejemplo de referencia 58

40 1,3,3-Trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13 utilizando materiales de partida apropiados.

45 p.f.: 208°C a 210°C.

Ejemplo de referencia 59

50 1-Etil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13 utilizando materiales de partida apropiados.

55 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 1,07 (3H, br), 1,29 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,57 (3H, br), 4,57 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,50 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,57 (1H, br), 7,77 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 8,42 (1H, br), 9,99 (1H, s).

Ejemplo de referencia 60

60 3,3,5-Trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13 utilizando materiales de partida apropiados.

65 p.f.: 197°C a 202°C.

Ejemplo de referencia 61

5-Etil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

5 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13 utilizando materiales de partida apropiados.

p.f.: 188°C a 191°C.

Ejemplo de referencia 62

5-Ciclopropilmetil-1-(2-metoxi-etil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

15 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 41 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,15-0,24 (2H, m), 0,38-0,51 (2H, m), 0,87 (3H, s), 0,93-1,01 (1H, m), 1,55 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,53-3,62 (1H, m), 3,73-3,79 (1H, m), 3,97-4,04 (1H, m), 4,06-4,13 (1H, m), 7,55 (1H, dd, J=8,5, 1,9 Hz), 7,66 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,5 Hz).

Ejemplo de referencia 63

1-Ciclopropilmetil-5-(2-metoxi-etil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

25 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 41 utilizando materiales de partida apropiados.

30 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,14-0,22 (2H, m), 0,38-0,49 (2H, m), 0,87 (3H, s), 0,93-1,02 (1H, m), 1,55 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,53-3,65 (1H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 3,91-3,98 (1H, m), 4,05-4,13 (1H, m), 7,45 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,53 (1H, dd, J=8,5, 1,9 Hz), 8,10 (1H, d, J=1,9 Hz).

Ejemplo de referencia 64

5-Ciclopropil-1-ciclopropilmetil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo

35 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 41 utilizando materiales de partida apropiados.

40 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,03-0,19 (3H, m), 0,27-0,41 (2H, m), 0,61-0,68 (1H, m), 0,81-0,93 (1H, m), 0,88 (3H, s), 1,21-1,29 (2H, m), 1,54 (3H, s), 3,06-3,26 (1H, m), 3,42 (1H, dd, J=14,3, 6,8 Hz), 4,31 (1H, dd, J=14,3, 7,5 Hz), 7,38 (1H, d, J=8,5 Hz), 7,53 (1H, dd, J=8,5, 1,8 Hz), 7,72 (1H, d, J=1,8 Hz).

Ejemplo de referencia 65

5-Ciclopropilmetil-1-(2-metoxi-etil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13 utilizando materiales de partida apropiados.

50 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,13-0,25 (2H, m), 0,37-0,48 (2H, m), 0,87 (3H, s), 0,96-1,03 (1H, m), 1,55 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,54-3,59 (1H, m), 3,66 (1H, dd, J=14,2, 6,4 Hz), 3,75 (1H, ddd, J=10,3, 7,2, 4,7 Hz), 4,04-4,19 (3H, m), 7,78 (1H, dd, J=8,4, 1,7 Hz), 7,82 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,88 (1H, d, J=1,7 Hz), 10,0 (1H, s).

Ejemplo de referencia 66

1-Ciclopropilmetil-5-(2-metoxi-etil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13 utilizando materiales de partida apropiados.

60 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,14-0,24 (2H, m), 0,38-0,50 (2H, m), 0,87 (3H, s), 0,97-1,07 (1H, m), 1,55 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,53-3,59 (1H, m), 3,65 (1H, dd, J=14,2, 6,4 Hz), 3,73-3,79 (1H, m), 4,03-4,16 (3H, m), 7,51 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,79 (1H, dd, J=8,4, 1,9 Hz), 8,15 (1H, d, J=1,9 Hz), 10,0 (1H, s).

Ejemplo de referencia 67

5-Ciclopropil-1-ciclopropilmetil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído

5 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo de referencia 13 utilizando materiales de partida apropiados.

10 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,09-0,07 (1H, m), 0,09-0,20 (2H, m), 0,27-0,40 (2H, m), 0,62-0,68 (1H, m), 0,83-0,92 (1H, m), 0,88 (3H, s), 1,20-1,28 (2H, m), 1,54 (3H, s), 3,27-3,33 (1H, m), 3,45 (1H, dd, J=14,3, 6,8 Hz), 4,34 (1H, dd, J=14,3, 7,5 Hz), 7,43 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,77 (1H, dd, J=8,4, 1,9 Hz), 7,92 (1H, d, J=1,9 Hz), 10,0 (1H, s).

Ejemplo 1

15 Síntesis de 7-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)-butil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20 Se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,52 g) a una solución en metanol (50 ml) de 7-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)-but-1-inil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (2,2 g). La mezcla se sometió a reducción catalítica a temperatura ambiente bajo presión normal. Se eliminó el catalizador mediante filtración en Celite, seguido de la concentración bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (1,93 g) en forma de un sólido marrón.

25 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,61-1,79 (4H, m), 2,68 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,40 (3H, s), 3,71-3,81 (3H, m), 4,01-4,18 (1H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 7,20 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,70-7,74 (2H, m), 7,83-7,86 (2H, m).

Ejemplo 2

30 Síntesis de 7-(4-aminobutil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 Se añadió hidrato de hidrazina (0,5 ml) a una solución en metanol (60 ml) de 7-[4-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisindol-2-il)butil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (1,93 g). La mezcla se agitó durante 5,5 horas bajo calentamiento bajo reflujo. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro y se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (1,2 g) en forma de un sólido amarillo.

40 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,47-1,58 (2H, m), 1,52 (3H, s), 1,62-1,73 (4H, m), 2,66 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,76 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,41 (3H, s), 3,71-3,84 (1H, m), 4,03-4,18 (1H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,21 (1H, d, J=8,3 Hz).

Ejemplo 3

45 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[4-[(piridín-4-ilmetil)amino]butil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50 Se añadió 4-piridín-carbaldehído (0,15 ml) a una solución en metanol (10 ml) de 7-(4-aminobutil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (0,51 g). La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añadió borohidruro sódico (0,2 g) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, el líquido se condensó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=9:1→3:2). El producto purificado se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,38 g) en forma de un material aceitoso incoloro.

55 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,47-1,58 (2H, m), 1,53 (3H, s), 1,53-1,60 (2H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 2,62-2,68 (4H, m), 3,40 (3H, s), 3,69-3,81 (3H, m), 4,03-4,19 (1H, m), 7,01 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,06 (1H, dd, J=8,3, 1,9 Hz), 7,21 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,25-7,28 (2H, m), 8,53-8,56 (2H, m).

Ejemplo 4

60 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[4-[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(piridín-4-ilmetil)amino]butil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65 Se añadieron (2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)acetaldehído (0,18 g) y ácido acético (0,1 ml) a una solución en 1,2-dicloroetano (5 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[4-[(piridín-4-ilmetil)amino]butil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (0,38 g). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,32 g) a la mezcla, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se

condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=1:0→9:1). El producto purificado se condensó bajo presión reducida. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 6 N-acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (20 ml) del residuo y el líquido se agitó a temperatura ambiente. Los materiales insolubles precipitados se separaron, se lavaron con acetato de etilo y se secaron, proporcionando el compuesto del título (0,43 g) en forma de un sólido blanco.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,69 (3H, s), 1,03 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,30 (3H, s), 1,56 (2H, br), 1,76 (2H, br), 2,38 (3H, s), 2,59 (2H, t, J=7,6 Hz), 3,13 (2H, br), 3,31 (3H, s), 3,22-3,38 (2H, m), 3,40-3,55 (1H, m), 3,99-4,08 (1H, m), 4,42 (2H, br), 4,64 (2H, br), 6,56 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,13 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,25 (1H, s), 7,38 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,63 (1H, br), 8,22 (2H, br), 8,92 (2H, br).

Ejemplo 5

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{4-[(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]butil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 1,52-1,61 (2H, m), 1,63-1,70 (2H, m), 2,56 (3H, s), 2,62-2,73 (4H, m), 3,40 (3H, s), 3,68-3,81 (3H, m), 4,02-4,19 (1H, m), 7,01-7,11 (3H, m), 7,20 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,58-7,61 (1H, m), 8,38-8,40 (1H, m).

Ejemplo 6

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(4-{N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}butil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,04 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,31 (3H, s), 1,59 (2H, br), 1,74 (2H, br), 2,50 (3H, s), 2,61 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,80 (2H, br), 3,10 (2H, br), 3,31 (3H, s), 3,55-3,70 (1H, m), 3,95-4,08 (1H, m), 4,37 (4H, br), 6,56 (1H, s), 6,82 (1H, br), 6,95 (1H, s), 7,13 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,25 (1H, s), 7,39 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,68 (1H, br), 7,81 (1H, br), 7,91 (1H, br), 8,71 (2H, br).

Ejemplo 7

Síntesis de 7-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)propil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 1 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,15 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,00-2,13 (2H, m), 2,72 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,42 (3H, s), 3,68-3,73 (3H, m), 3,98-4,11 (1H, m), 7,07-7,10 (2H, m), 7,17-7,20 (1H, m), 7,70-7,75 (2H, m), 7,82-7,85 (2H, m).

Ejemplo 8

Síntesis de 7-(3-aminopropil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 2 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,54 (3H, s), 1,76 (2H, br), 1,74-1,91 (2H, m), 2,71 (2H, t, J=8,2 Hz), 2,84 (2H, t, J=7,0 Hz), 3,42 (3H, s), 3,81-3,95 (1H, m), 4,08-4,19 (1H, m), 7,49-7,14 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m).

Ejemplo 9

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(piridín-4-ilmetil)amino]propil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 1,78-1,91 (2H, m), 2,66-2,74 (4H, m), 3,39

(3H, s), 3,71-3,89 (3H, m), 4,05-4,16 (1H, m), 7,02-7,10 (3H, m), 7,19-7,26 (2H, m), 8,52-8,56 (2H, m).

Ejemplo 10

5 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,1,5-trimetil-7-(3-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(piridín-4-ilmetil)amino}propil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,69 (3H, s), 1,03 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 2,05 (2H, br), 2,38 (3H, s), 2,60 (2H, br), 3,04 (2H, br), 3,31 (3H, s), 3,25-3,50 (2H, m), 3,40-3,65 (1H, m), 3,91-4,08 (1H, m), 4,38 (2H, br), 4,58 (2H, br), 6,55 (1H, s), 6,75 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,13 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,25 (1H, s), 7,38 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,63 (1H, d, J=7,4 Hz), 8,17 (2H, br), 8,88 (2H, br).

Ejemplo 11

Síntesis de hidroclicuro de 7-(2-aminoetil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20 Se añadió una solución 4 N de ácido clorhídrico-acetato de etilo (6 ml) a una solución en acetato de etilo (20 ml) de terc-butil-éster de ácido [2-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,9]diazepín-7-il)etil]carbámico (0,38 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,26 g) en forma de un sólido amorfo naranja pálido.

25 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,39 (3H, s), 2,91-3,00 (2H, m), 3,02-3,13 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,68-3,83 (1H, m), 3,95-4,11 (1H, m), 7,11-7,16 (1H, m), 7,23 (1H, br), 7,31-7,35 (1H, m), 8,06 (3H, br).

Ejemplo 12

30 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(piridín-4-ilmetil)amino]etil}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 Se añadieron trietilamina (0,1 ml) y 4-piridín-carbaldehído (0,094 ml) a una solución en metanol (10 ml) de hidroclicuro de 7-(2-aminoetil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (0,26 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió borohidruro sódico (0,11 g) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche. El líquido de reacción se condensó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=9:1→3:2). El producto purificado se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,21 g) en forma de un material aceitoso incoloro.

40 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,86 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,82-2,94 (4H, m), 3,40 (3H, s), 3,73-3,85 (1H, m), 3,89 (2H, s), 4,02-4,18 (1H, m), 7,05-7,11 (2H, m), 7,20-7,26 (3H, m), 8,52-8,55 (2H, m).

Ejemplo 13

45 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]etil}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

50 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,82-2,88 (2H, m), 2,93-2,99 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,75-3,82 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,11-4,18 (1H, m), 7,06-7,12 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,53-7,57 (1H, m), 8,37-8,40 (1H, m).

Ejemplo 14

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino]etil}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

65 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,82-2,87 (2H, m), 2,93-2,99 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,75-3,84 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,10-4,20 (1H, m), 7,06-7,12 (3H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 8,38 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,41 (1H, s).

Ejemplo 15

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(piridín-4-ilmetil)amino}etil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,69 (3H, s), 1,02 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,31 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,08 (2H, br), 3,29 (3H, s), 3,11-3,42 (2H, m), 3,42-3,70 (3H, m), 3,91-4,10 (1H, m), 9,36 (2H, br), 4,57 (2H, br), 6,54 (1H, s), 6,71 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,15-7,20 (1H, m), 7,30 (1H, s), 7,37-7,40 (1H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 8,16 (2H, br), 8,86 (2H, br).

Ejemplo 16

15 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}etil)-1,5-dihidro-benczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

25 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,03 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,84 (2H, br), 3,14 (2H, br), 3,34 (3H, s), 3,25-3,45 (2H, m), 3,50-3,70 (1H, m), 3,90-4,08 (1H, m), 4,38 (2H, br), 4,47 (2H, br), 6,76 (1H, d, J=7,1 Hz), 6,93 (1H, s), 7,23 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,36 (1H, s), 7,40 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,69 (1H, br), 7,82 (1H, br), 7,90 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,71 (2H, br).

Ejemplo 17

30 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino}etil)-1-5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Se llevó a cabo la síntesis del compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

35 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,72 (3H, s), 1,04 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,33 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,89 (4H, br), 3,31 (3H, s), 3,50 (2H, br), 3,72-3,77 (1H, m), 4,02-4,07 (1H, m), 4,42 (2H, br), 4,61 (2H, br), 6,54 (1H, s), 6,70 (1H, br), 7,23 (1H, br), 7,34 (1H, s), 7,40 (1H, br), 7,64 (1H, br), 7,86 (1H, br), 8,73 (2H, br).

Ejemplo 18

40 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[2-[2-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino}etil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45 Se llevó a cabo la síntesis del compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

50 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,71 (3H, s), 1,04 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,33 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,74 (2H, br), 3,15 (2H, br), 3,33 (3H, s), 3,51 (2H, br), 3,72-3,77 (1H, m), 4,02-4,07 (1H, m), 4,42 (2H, br), 4,75 (2H, br), 6,53 (1H, s), 6,70 (1H, br), 7,23-7,26 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,42-7,44 (1H, m), 7,64 (1H, br), 7,86 (1H, br), 8,76 (1H, br), 9,20 (1H, br).

Ejemplo 19

Síntesis de 7-aminometil-1,5-dimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55 Se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,1 g) a una solución en ácido acético (20 ml) de 1,5-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo (0,3 g) y la reducción catalítica se llevó a cabo a temperatura ambiente bajo 4 atm. Se eliminó el catalizador mediante filtración a través de Celite, seguido de la concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=9:1→5:5). El producto purificado se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,17 g) en forma de un sólido blanco amarillento.

60 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 3,28 (1H, d, J=12,4 Hz), 3,42 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,338-3,342 (1H, m), 3,94 (2H, s), 7,26-7,29 (3H, m).

Ejemplo 20

Síntesis de 7-aminometil-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

- 5 Se llevó a cabo la síntesis del compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 19 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,75-3,82 (1H, m), 3,93 (2H, s), 4,13-4,19 (1H, m), 7,20-7,23 (1H, m), 7,25-7,27 (2H, m).

10

Ejemplo 21

Síntesis de 7-aminometil-1,3,3,5-tetrametil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

- 15 Se llevó a cabo la síntesis del compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 19 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,85 (3H, s), 1,54 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,93 (2H, s), 7,18-7,26 (3H, m).

Ejemplo 22

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[piridín-4-ilmetil]amino]metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

- 25 Se llevó a cabo la síntesis del compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,69-3,82 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,87 (2H, s), 4,04-4,20 (1H, m), 7,23-7,26 (3H, m), 7,29-7,32 (2H, m), 8,56-8,58 (2H, m).

Ejemplo 23

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[2-metilpiridín-3-ilmetil]amino]metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

- 35 Se llevó a cabo la síntesis del compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,77-3,88 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,88 (2H, s), 4,09-4,18 (1H, m), 7,11-7,15 (1H, m), 7,24-7,29 (3H, m), 7,63-7,65 (1H, m), 8,41-8,43 (1H, m).

40

Ejemplo 24

Síntesis de 1,5-dimetil-7-[[2-metilpiridín-3-ilmetil]amino]metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

- 45 Se llevó a cabo la síntesis del compuesto del título de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 2,59 (3H, s), 3,27 (1H, d, J=12,4 Hz), 3,37-3,43 (7H, m), 3,82 (2H, s), 3,86 (2H, s), 7,10-7,14 (1H, m), 7,23-7,26 (3H, m), 7,61-7,65 (1H, m), 8,39-8,42 (1H, m).

50

Ejemplo 25

Síntesis de 1,3,3,5-tetrametil-7-[[2-metilpiridín-3-ilmetil]amino]metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

- 55 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,85 (3H, s), 1,54 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,88 (2H, s), 7,11-7,15 (1H, m), 7,20-7,26 (3H, m), 7,62-7,64 (1H, m), 8,41-8,43 (1H, m).

60

Ejemplo 26

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[[2-(piridín-3-il)etil]amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

- 65 Se añadió ortoformato de trimetilo (9 ml) a una solución en metanol (50 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído (2,2 g) y 3-(2-aminoetil)piridina (1,0 g). La mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 2 horas.

El líquido de reacción se condensó bajo presión reducida y una solución en metanol (50 ml) del residuo se enfrió con hielo. Se añadió al mismo borohidruro sódico (0,34 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido de la concentración bajo presión reducida. El residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice-NH (acetato de etilo:metanol=9:1). El producto purificado se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (2,5 g) en forma de un material aceitoso incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,80-2,90 (2H, m), 2,90-2,99 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,72-3,90 (1H, m), 3,83 (2H, s), 4,06-4,22 (1H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,20-7,28 (2H, m), 7,59 (1H, td, J=2,0, 7,8 Hz), 8,45-8,53 (2H, m).

15 Ejemplo 27

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etilamino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Se añadió borohidruro sódico (0,15 g) a una solución en metanol (150 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído (1,1 g) y 5-(2-aminoetil)-2-metil-5H-furo[3,2-c]piridín-4-ona (1,0 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El líquido de reacción se filtró para eliminar los materiales insolubles y el filtrado se condensó bajo presión reducida.

El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=9:1→5:5). El producto purificado se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (1,1 g) en forma de un sólido amorfo incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,15 (1H, br), 2,42 (3H, s), 3,02-3,10 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,75-3,81 (1H, m), 3,86 (2H, s), 4,09-4,20 (3H, m), 6,49 (1H, d, J=6,7 Hz), 6,53 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,15-7,21 (4H, m).

Ejemplo 28

35 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etilamino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 27 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,52 (3H, s), 2,95 (2H, br), 3,36 (3H, s), 3,74-3,82 (1H, m), 3,86 (2H, br), 4,02-4,14 (1H, m), 4,20 (2H, br), 6,57 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,96 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,14-7,26 (4H, m), 7,50 (1H, d, J=2,0 Hz).

45 Ejemplo 29

Síntesis de 7,7'-azanodi-il-bis(metilén)bis(1-etil-3,3,5-trimetil-1H-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona)

Se añadió paladio al 10% sobre carbono (0,3 g) a una solución en ácido acético (20 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbonitrilo (1,4 g) y se llevó a cabo la reducción catalítica a temperatura ambiente bajo 4 atm. Se eliminó el catalizador mediante filtración a través de Celite, seguido de la concentración bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=9:1→5:5). El producto purificado se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,19 g) en forma de un material aceitoso incoloro.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,84 (6H, s), 1,19 (6H, t, J=7,1 Hz), 1,54 (6H, s), 3,43 (6H, s), 3,71-3,92 (2H, m), 3,87 (4H, s), 4,01-4,18 (2H, m), 7,24-7,27 (6H, m).

Ejemplo 30

60 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-((N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(piridín-4-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Se añadieron 5-(2,2-dihidroxiethyl)-2-metil-5H-furo[3,2-c]piridín-4-ona (0,21 g) y ácido acético (0,1 ml) a una solución en 1,2-dicloroetano (15 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[piridín-4-ilmetil]amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (0,38 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro

sódico (0,42 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=1:0→4:1). El producto purificado se condensó bajo presión reducida y el residuo se recrystalizó a partir de éter, proporcionando el compuesto del título (0,47 g) en forma de unos polvos blancos.

5 p.f.: 143°C a 145°C.

Ejemplo 31

10 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-((N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

15 p.f.: 153°C a 154°C.

Ejemplo 32

20 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

25 p.f.: 172°C a 173°C.

Ejemplo 33

30 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[3-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)propil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

35 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,66 (3H, s), 1,04 (3H, br), 1,33 (3H, s), 2,29 (2H, br), 2,41 (3H, s), 2,80 (3H, br), 3,08 (2H, br), 3,33 (3H, s), 3,73-3,79 (1H, m), 3,93-9,01 (3H, m), 4,46 (2H, br), 4,57 (2H, br), 6,56 (1H, s), 6,67 (1H, d, J=6,2 Hz), 7,42-7,44 (1H, m), 7,48-7,59 (2H, m), 7,88 (2H, br), 8,76 (1H, br), 8,93 (1H, br).

Ejemplo 34

40 Síntesis de dihidrocloruro de 7,7'-(piridín-4-ilmetilazanodiil)bis(metilén)bis(1-etil-3,3,5-trimetil-1H-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona)

45 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

50 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,69 (6H, s), 1,07 (6H, t, J=7,1 Hz), 1,32 (6H, s), 3,35 (6H, s), 3,74-3,81 (2H, m), 3,94-4,04 (2H, m), 4,52 (2H, br), 4,82 (4H, s), 7,45-7,47 (4H, m), 8,08 (2H, d, J=6,7 Hz), 8,05-8,40 (2H, m), 8,88 (2H, d, J=6,7 Hz).

Ejemplo 35

55 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-((N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

60 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,67 (3H, s), 1,01 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 2,41-2,59 (5H, m), 2,83 (2H, br), 3,25 (3H, s), 3,61-3,83 (3H, m), 3,92-3,97 (1H, m), 4,16 (2H, br), 6,59 (1H, br), 7,22 (2H, br), 7,40 (2H, br), 7,48-7,63 (2H, m), 7,67-7,68 (1H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 8,10-8,12 (1H, m), 8,24 (1H, br), 8,44 (1H, br).

Ejemplo 36

65 Síntesis de dihidrocloruro de 1,5-dimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

5 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 2,38 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,54 (2H, br), 2,75 (2H, br), 3,05 (1H, d, J=12,4 Hz), 3,26 (6H, s), 3,32 (1H, d, J=12,4 Hz), 3,75 (2H, br), 4,14 (2H, br), 6,45 (1H, br), 6,63 (1H, br), 7,24 (1H, br), 7,33 (1H, br), 7,50 (2H, br), 7,68 (1H, br), 8,25 (1H, br), 8,56 (1H, br).

Ejemplo 37

10 Síntesis de dihidrocloruro de 1,3,3,5-tetrametil-7-((N-(2-metilpiridín-3-iletetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-iletetil)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2,4-diona

15 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

20 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,34 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,55 (2H, br), 2,82 (2H, br), 3,30 (6H, s), 3,78 (2H, br), 4,19 (2H, br), 6,73 (1H, br), 6,88 (1H, br), 7,31 (3H, br), 7,60 (2H, br), 7,91 (1H, d, J=2,0 Hz), 8,26 (1H, br), 8,56 (1H, br).

Ejemplo 38

25 Síntesis de dihidrocloruro de 1,3,3,5-tetrametil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-iletetil)-N-(2-metilpiridín-3-iletetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

30 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 4,70 (3H, s), 1,34 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,56 (2H, br), 2,79 (2H, br), 3,30 (6H, s), 3,77 (2H, br), 4,15 (2H, br), 6,46 (1H, br), 6,63 (1H, br), 7,31 (3H, br), 7,50 (1H, br), 7,68 (1H, br), 8,24 (1H, br), 8,56 (1H, br).

Ejemplo 39

35 Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-(2-piridín-3-iletetil)-N-(piridín-4-iletetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2,4-diona

40 Se añadieron 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-carbaldehído (0,92 g) y ácido acético (0,1 ml) a una solución en 1,2-dicloroetano (15 ml) de (2-piridín-3-iletetil)piridín-4-iletetilamina (0,81 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,90 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=100:0→90:10). El producto purificado se condensó bajo presión reducida. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 N-acetato de etilo (1,0 ml) a una solución en acetato de etilo (20 ml) del residuo y el líquido se agitó a temperatura ambiente. El material insoluble precipitado se separó, se lavó con acetato de etilo y se secó, proporcionando el compuesto del título (0,83 g) en forma de un sólido blanco.

50 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,68 (3H, s), 1,06 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,33 (3H, s), 3,00 (2H, br), 3,32 (3H, s), 3,10-3,45 (4H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 3,94-4,00 (3H, m), 7,43 (2H, br), 7,98-8,02 (2H, m), 8,45 (1H, d, J=8,0 Hz), 8,82-8,88 (6H, m).

Ejemplo 40

55 Síntesis de hidroccloruro de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-iletetil)-N-(2-piridín-3-iletetil)benzamida

60 Se añadió cloruro de benzoilo (0,13 ml) a una solución en acetonitrilo (6 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[(2-piridín-3-iletetilamino)metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepin-2,4-diona (0,38 g) y trietilamina (0,17 ml) bajo enfriamiento con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=91:9). El producto purificado se condensó bajo presión reducida. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N-etanol (0,87 ml) a una solución de alcohol isopropílico (10 ml) del residuo y el líquido se condensó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de la mezcla de etanol-éter, proporcionando el compuesto del título (0,26 g) en forma de unos polvos marrón pálido-blancos.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,73 (3H, bs), 0,98-1,14 (3H, m), 1,34 (3H, s), 2,74-3,94 (8H, m), 3,94-4,11 (1H, m), 4,52 y 4,82 (2H, bs), 6,90-7,60 (8H, m), 7,60-9,10 (4H, m).

5 Ejemplo 41

Síntesis de hidrocloreto de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-4-metil-N-(2-piridín-3-iletil)benzamida

10 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 40 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMO-d₆), δ ppm: 0,73 (3H, s), 1,09 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,34 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,88-3,94 (8H, m), 3,94-4,11 (1H, m), 4,35-5,05 (2H, m), 6,88-7,63 (7H, m), 7,63-9,10 (4H, m).

15 Ejemplo 42

Síntesis de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-piridín-3-iletil)benzenosulfonamida

20 Se añadió trietilamina (0,15 ml) a una solución en acetonitrilo (6 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[(2-piridín-3-iletilamino)metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (0,35 g). La mezcla se enfrió con hielo. Se añadió cloruro de benzenosulfonilo (0,13 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se condensó el líquido de reacción bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, seguido de la extracción con acetato de etilo.

25 Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro. Tras la concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de NH-gel de sílice (hexano:acetato de etilo=30:70). El producto purificado se condensó bajo presión reducida y el residuo se recristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo-éter, proporcionando el compuesto del título (0,1 g) en forma de unos polvos blancos.
p.f.: 143,2°C a 146,4°C.

30 Ejemplo 43

Síntesis de hidrocloreto de 7-[[N-bencil-N-(2-piridín-3-iletil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

40 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,72 (3H, s), 1,05 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,34 (3H, s), 2,59-3,72 (8H, m), 3,72-3,94 (1H, m), 3,94-4,11 (1H, m), 4,33-4,65 (3H, m), 6,85-8,18 (10H, m), 8,30-8,77 (2H, m), 11,17 (1H, bs).

Ejemplo 44

45 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-((N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

50 p.f.: 160°C a 161°C.

Ejemplo 45

55 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

60 p.f.: 171°C a 174°C

Ejemplo 46

65 Síntesis de 7-((N-(2,6-dimetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

p.f.: 148°C a 149°C.

Ejemplo 47

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(6-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

p.f.: 123°C a 125°C.

Ejemplo 48

Síntesis de dihidrocloruro de N-[2-(((1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,5-benzodiazepín-7-il)metil)[2-(piridín-3-il)etil]amino)metil]fenil]metanosulfonamida

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,71 y 0,73 (3H, s), 0,90-1,20 (3H, m), 1,33 (3H, s), 2,69-2,80 (1H, bs), 2,85 (2H, bs), 2,92-3,10 (4H, m), 3,20-3,70 (3H, m), 3,70-3,96 (3H, m), 3,96-4,10 (1H, m), 4,46-4,73 (2H, m), 7,00-7,70 (7H, m), 7,70-8,30 (2H, m), 8,52-8,80 (2H, m), 9,30-9,59 (1H, m), 10,90 (1H, bs).

Ejemplo 49

Síntesis de dihidrocloruro de 7-[[N-(2,4-dimetiltiazol-5-ilmetil)-N-(2-piridín-3-ilet)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,73 (3H, s), 1,09 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,34 (3H, s), 2,30 (3H, bs), 2,59 (3H, s), 2,65-5,20 (13H, m), 6,32-8,07 (4H, m), 8,16-8,40 (1H, m), 8,66-8,90 (2H, m), 11,91 (1H, bs).

Ejemplo 50

Síntesis de hidrocloreuro de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-metil-N-(2-piridín-3-ilet)benzamida

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 40 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,71 y 0,75 (3H, s), 1,00-1,12 (3H, m), 1,32 y 1,34 (3H, s), 2,03 y 2,04 (3H, s), 2,85-5,50 (8H, m), 3,26 y 3,34 (3H, s), 6,86 (0,4H, d, J=7,8 Hz), 7,05-7,98 (8,3H, m), 8,39 (0,9H, bs), 8,63 (0,4H, bs), 8,74 (0,5H, bs), 8,87 (0,5H, bs).

Ejemplo 51

Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-(2-piridín-3-ilet)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,72 (3H, s), 1,06 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,34 (3H, s), 2,68 (3H, br), 3,10 (2H, br), 3,34 (3H, s), 3,18-3,60 (4H, m), 3,74-3,90 (3H, m), 3,99-4,05 (1H, m), 7,49 (2H, br), 7,73 (1H, br), 7,87 (1H, br), 7,98-8,01 (1H, br), 8,45 (1H, br), 8,68-8,70 (2H, m), 8,81 (1H, d, J=5,5 Hz), 8,89 (1H, br).

Ejemplo 52

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(tiazol-2-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

5 p.f.: 171°C a 172°C.

Ejemplo 53

10 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-([N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(tiazol-2-ilmetil)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

15 p.f.: 146°C a 147°C.

Ejemplo 54

20 Síntesis de trihidrocloruro de 7-([N-(2,6-dimetilpiridín-3-ilmetil)-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

25 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,68 (3H, s), 1,02 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 3,32 (9H, s), 3,32 (3H, s), 3,67 (2H, br), 3,60-3,82 (1H, m), 3,78 (2H, br), 3,82 (2H, br), 3,97-4,04 (1H, m), 7,28 (1H, br), 7,34 (1H, br), 7,39-7,41 (1H, m), 7,67 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,82-7,85 (1H, m), 8,43 (1H, br), 8,56 (1H, br), 8,61 (1H, br).

Ejemplo 55

30 Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-([N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

40 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,67 (3H, s), 1,01 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,63-3,75 (3H, m), 3,87 (4H, br), 3,95-4,08 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,38-7,40 (1H, m), 7,81-7,86 (2H, m), 8,55 (1H, br), 8,62 (1H, d, J=5,2 Hz), 8,69 (1H, d, J=5,9 Hz), 8,86 (1H, br).

Ejemplo 56

45 Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-([N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)-N-(2-piridín-3-iletíl)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 39 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

50 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,03 (3H, br), 1,33 (3H, s), 2,33 (3H, br), 2,86 (2H, br), 3,10 (2H, br), 3,32 (3H, s), 3,31-3,41 (1H, m), 3,77 (4H, br), 4,00-4,06 (1H, m), 7,20 (1H, br), 7,43 (2H, br), 7,80 (1H, br), 7,97 (1H, br), 8,41 (1H, br), 8,70 (2H, br), 8,79-8,81 (2H, m).

Ejemplo 57

55 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-([N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

60 p.f.: 161°C a 162°C.

Ejemplo 58

65 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-([N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

5 p.f.: 188°C a 189°C.

Ejemplo 59

10 Síntesis de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-piridín-3-iletel)amida de ácido 2-metil-2H-pirazol-3-sulfónico

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 42 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (acetato de etilo).

15 p.f.: 123°C a 124°C.

Ejemplo 60

20 Síntesis de dihidrocloruro de 7-{{N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-(2-piridín-3-iletel)amino}metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter dietílico).

25 p.f.: 136°C a 145°C.

Ejemplo 61

30 Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{{N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-(2-piridín-4-iletel)amino}metil}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 39 utilizando materiales de partida apropiados.

35 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,71 (3H, s), 1,07 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,34 (3H, s), 2,71 (5H, br), 3,20-3,39 (3H, m), 3,37 (3H, s), 3,55 (2H, br), 3,77 (2H, br), 3,99-4,04 (1H, m), 7,31 (1H, br), 7,47 (2H, br), 7,85 (2H, br), 7,95 (2H, br), 8,68 (1H, br), 8,85 (2H, br).

Ejemplo 62

40 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{{N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino}metil}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 164°C a 165°C.

Ejemplo 63

50 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{{N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino}metil}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 181°C a 183°C.

Ejemplo 64

60 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{{N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)amino}metil}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 134°C a 136°C.

Ejemplo 65

5 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[[tiazol-2-ilmetil]amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

10 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,74-3,84 (1H, m), 3,92 (2H, s), 4,09-4,18 (3H, m), 7,25-7,27 (3H, m), 7,30 (1H, d, J=3,3 Hz), 7,75 (1H, d, J=3,3 Hz).

Ejemplo 66

15 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[[4-metilpiridín-3-ilmetil]amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

20 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,74-3,84 (1H, m), 3,83 (2H, s), 3,87 (2H, s), 4,09-4,18 (1H, m), 7,09 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,24-7,27 (3H, m), 8,39 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,46 (1H, s).

Ejemplo 67

25 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[[4-metiltiazol-5-ilmetil]amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

30 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,75-3,84 (1H, m), 3,86 (2H, s), 3,97 (2H, s), 4,09-4,18 (1H, m), 7,22-7,28 (3H, m), 8,65 (1H, s).

Ejemplo 68

35 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[[N-[2-(4-metil-7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter dietílico).

p.f.: 164°C a 165°C.

Ejemplo 69

45 Síntesis de 7-[[[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter dietílico).

p.f.: 193°C a 195°C.

Ejemplo 70

55 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[[N-[2-(4-metil-7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]-N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter dietílico).

p.f.: 203°C a 204°C.

Ejemplo 71

65 Síntesis de 7-[[[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-

trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter dietílico).

5

p.f.: 181°C a 182°C.

Ejemplo 72

10 Síntesis de 7-((N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(tiazol-2-ilmetil)amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter dietílico).

15

p.f. 157°C a 159°C.

Ejemplo 73

20 Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

25

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,68 (3H, s), 1,03 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,68 (2H, s), 3,67-3,76 (1H, m), 3,84 (4H, br), 3,97-4,06 (1H, m), 7,25-7,27 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,43 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,84 (1H, dd, J=6,0, 7,7 Hz), 8,48-8,50 (1H, m), 8,62 (1H, d, J=5,5 Hz), 8,95-8,97 (1H, m).

Ejemplo 74

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-((N-[(1-metil-1H-indazol-3-il)metil]-N-[2-(piridín-3-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (D₂O), δ ppm: 0,73 (3H, s), 1,11 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,41 (3H, s), 3,15-3,29 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,38-3,58 (2H, m), 3,68-3,88 (1H, m), 4,00-4,20 (1H, m), 4,04 (3H, s), 4,37 (2H, bs), 4,44 (2H, bs), 7,08-7,21 (1H, m), 7,35 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,39-7,60 (5H, m), 7,65 (1H, dd, J=6,0, 7,5 Hz), 8,10 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,35-8,49 (2H, m).

40

Ejemplo 75

45 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-(2-metiloxazol-4-ilmetil)-N-(2-piridín-3-ilet)amino]metil]-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

50 RMN-¹H (D₂O), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,14 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,43 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,21-3,33 (2H, m), 3,37-3,52 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,77-3,93 (1H, m), 4,07-4,21 (1H, m), 4,36 (2H, s), 4,47 (2H, dd, J=13,6, 22,0 Hz), 7,50 (1H, dd, J=1,4, 8,4 Hz), 7,54-7,60 (1H, m), 7,63 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,73 (1H, dd, J=5,6, 7,9 Hz), 7,95 (1H, bs), 8,09 (1H, d, J=7,9 Hz), 8,54 (1H, bs), 8,58 (1H, d, J=5,6 Hz).

Ejemplo 76

Síntesis de dihidrocloruro de 7-[[N-[2-(2,3-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

65 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,04 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,33 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,45 (3H, br), 2,77 (2H, br), 3,28 (3H, s), 3,71-3,83 (3H, m), 3,94-4,07 (3H, m), 4,08 (2H, br), 6,54 (1H, br), 7,24 (1H, br), 7,35 (2H, br), 7,42 (1H, br), 7,67 (1H, br), 8,26 (1H, br), 8,52 (1H, br).

Ejemplo 77

Síntesis de dihidrocloruro de 7-[[N-[2-(2,3-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,03 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,33 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,24 (3H, br), 2,31 (3H, s), 2,80 (2H, br), 3,28 (3H, s), 3,71-3,84 (3H, m), 3,94-4,11 (5H, m), 6,50 (1H, br), 7,24 (1H, br), 7,36 (2H, br), 7,40 (1H, br), 7,59 (1H, br), 8,59 (1H, br), 8,64 (1H, br).

Ejemplo 78

Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(2-metilpiridín-3-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 39 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,72 (3H, s), 1,05 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,34 (3H, s), 2,70 (8H, br), 3,34 (3H, br), 3,78 (3H, br), 4,01-4,20 (5H, m), 7,47 (1H, br), 7,52 (1H, br), 7,85 (2H, br), 8,35 (2H, br), 8,65 (2H, br), 9,00 (1H, br).

Ejemplo 79

Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(4-metilpiridín-3-il)etil]-N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,73 (3H, s), 1,06 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,34 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,36 (5H, br), 3,45 (2H, br), 3,77-3,88 (1H, m), 4,00-4,12 (1H, m), 4,45 (2H, br), 4,65 (2H, br), 7,52-7,54 (1H, m), 7,60 (1H, br), 7,88 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,90 (1H, br), 7,71 (1H, d, J=6,0 Hz), 8,77 (1H, s), 9,15 (1H, s).

Ejemplo 80

Síntesis de trihidrocloruro de 7-((N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(4-metilpiridín-3-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,73 (3H, s), 1,07 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,34 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,36 (5H, br), 3,50 (2H, br), 3,50-3,82 (4H, m), 3,95-4,08 (1H, m), 4,45 (2H, br), 4,53 (2H, br), 6,51 (1H, br), 7,56 (1H, br), 7,61 (1H, br), 7,87-7,89 (1H, m), 8,02 (1H, m), 8,71 (1H, d, J=5,8 Hz), 8,78 (1H, s).

Ejemplo 81

Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(2-metilpiridín-3-il)etil]-N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,74 (3H, s), 1,06 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,34 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,36 (7H, br), 3,70-3,79 (1H, m), 3,95-4,08 (1H, m), 4,47 (2H, br), 4,73 (2H, br), 7,54 (1H, br), 7,60 (1H, br), 7,87 (1H, dd, J=7,8, 5,7 Hz), 7,92 (1H, br), 8,33 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,66 (1H, d, J=5,7 Hz), 9,12 (1H, s).

Ejemplo 82

Síntesis de trihidrocloruro de 7-((N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(2-metilpiridín-3-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,75 (3H, s), 1,07 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,35 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,67 (3H, s), 3,36 (5H, br), 3,43 (2H, br), 3,70-3,90 (4H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 4,45 (2H, br), 4,50 (2H, br), 6,50 (1H, br), 7,55-7,57 (1H, m), 7,61 (1H, br), 7,85-7,88 (1H, m), 7,94 (1H, br), 8,36 (1H, br), 8,67 (1H, d, J=5,6 Hz).

5 Ejemplo 83

Síntesis de 7-({N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter dietílico).

15 p.f.: 152°C a 153°C.

Ejemplo 84

20 Síntesis de 1-etil-7-({N-(4-metoxipiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

25 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,14 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,50 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,77-2,87 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,61 (1H, d, J=14,3 Hz), 3,68-3,74 (2H, m), 3,78 (1H, d, J=14,3 Hz), 3,86 (3H, s), 3,97-4,08 (1H, m), 4,09-4,19 (3H, m), 6,43-6,46 (2H, m), 6,78 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,00 (2H, br), 7,05 (1H, s), 7,10 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,39-8,40 (2H, m).

30 Ejemplo 85

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-trifluorometilpiridín-3-ilmetil)amino]metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter dietílico).

p.f.: 162°C a 164°C.

40 Ejemplo 86

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{{N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)-N-(2-piridín-3-ilet)amino]metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45 Se añadieron 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído (0,423 g) y ácido acético (0,14 g) a una solución en 1,2-dicloroetano (10 ml) de N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)-N-(2-piridín-3-ilet)amina (0,36 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,48 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El líquido de reacción se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=100:0→50:50). El producto purificado se condensó bajo presión reducida. El residuo se lavó con éter dietílico y se secó, proporcionando el compuesto del título (0,37 g) en forma de unos polvos blancos.

50 p.f.: 118°C a 120°C.

Ejemplo 87

55 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(5-trifluorometilpiridín-3-ilmetil)amino]metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter dietílico).

60 p.f.: 138°C a 140°C.

Ejemplo 88

65 Síntesis de 1-etil-7-({N-(5-fluoropiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter dietílico).

5 p.f.: 144°C a 146°C.

Ejemplo 89

10 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-([N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(3-metilpiridín-4-ilmetil)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter dietílico).

15 p.f.: 153°C a 154°C.

Ejemplo 90

20 Síntesis de 1-etil-7-([N-(3-fluoropiridín-4-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino]metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter dietílico).

25 p.f.: 149°C a 151°C.

Ejemplo 91

30 Síntesis de hidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-([N-(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-(2-piridín-3-ilet)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

35 RMN-¹H (D₂O), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,11 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,43 (3H, s), 3,09-3,70 (5H, m), 3,39 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,70-3,94 (1H, m), 3,94-4,59 (5H, m), 6,3-6,57 (1H, m), 7,30-7,65 (4H, m), 7,82-8,06 (1H, m), 8,15-8,47 (1H, m), 8,51 (1H, bs), 8,54-8,74 (1H, m).

Ejemplo 92

40 Síntesis de dihidrocioruro de 1-etil-7-([N-(1H-indol-7-ilmetil)-N-(2-piridín-3-ilet)amino]metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (etanol).

p.f.: 155°C a 167,8°C.

Ejemplo 93

50 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(4-metilpiridín-3-il)etilamino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 27 utilizando materiales de partida apropiados.

55 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,94-2,96 (2H, m), 3,00 (2H, br), 3,42 (3H, s), 3,74-3,74 (1H, m), 3,96 (2H, br), 4,04-4,11 (1H, m), 7,07 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,26-7,28 (2H, m), 7,34 (1H, br), 8,33 (1H, d, J=4,9 Hz), 8,38 (1H, s).

Ejemplo 94

60 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(2-metilpiridín-3-il)etilamino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 27 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,85-2,93 (4H, m), 3,41 (3H, s), 3,75-3,83 (1H, m), 3,86 (2H, s), 4,11-4,17 (1H, m), 7,08 (1H, dd, J=7,6, 4,8 Hz), 7,19-7,21 (2H, m), 7,24-7,26 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J=7,6, 1,6 Hz), 8,37 (1H, dd, 4,8, 1,6 Hz).

5 Ejemplo 95

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-((N-(2-metiloxazol-4-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,69 (3H, s), 1,06 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,33 (3H, s), 2,395 (3H, s), 2,404 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,47 (2H, br), 3,74-3,81 (1H, m), 3,95-4,06 (1H, m), 4,23 (2H, br), 4,37 (4H, br), 6,55 (1H, s), 6,76 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,48 (2H, br), 7,57 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,67 (1H, br), 8,14 (1H, br).

Ejemplo 96

20 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-((N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(oxazol-5-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

25 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,66 (3H, s), 1,03 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,28-3,49 (2H, m), 3,74 (1H, br), 3,91-3,97 (1H, m), 4,20 (6H, br), 6,69 (1H, s), 6,69-6,71 (1H, m), 7,11-7,31 (4H, m), 7,54 (1H, d, J=7,5 Hz), 8,33 (1H, br).

Ejemplo 97

30 Síntesis de 1-[[N-(2,4-dimetiltiazol-5-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos amarillo pálido.

p.f.: 187°C a 188°C.

Ejemplo 98

40 Síntesis de dihidrocloruro de 7-[[N-(2-cloropiridín-3-ilmetil)-N-(2-piridín-3-iletal)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 183°C a 187°C

Ejemplo 99

50 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-(2-piridín-3-iletal)-N-(quinolín-5-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 136°C a 141°C.

Ejemplo 100

60 Síntesis de 7-[[N-[2-(2,6-dimetilpiridín-3-il)etil]-N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 136°C a 137°C.

Ejemplo 101

5 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

10

p.f.: 139°C a 140°C.

Ejemplo 102

15 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

20

p.f.: 145°C a 147°C.

Ejemplo 103

25 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-([N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino}metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

30

p.f.: 138°C a 142°C.

Ejemplo 104

35 Síntesis de 7-([N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

40

p.f.: 144°C a 145°C.

Ejemplo 105

45 Síntesis de 7-([N-[2-(2,3-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

50

p.f.: 148°C a 150°C.

Ejemplo 106

55 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino}metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

60

p.f.: 125°C a 127°C.

Ejemplo 107

65 Síntesis de 7-({N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

5 p.f.: 193°C a 195°C.

Ejemplo 108

10 Síntesis de trihidrocloruro de 7-((N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(2,6-dimetilpiridín-3-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,75 (3H, s), 1,07 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,35 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,65 (3H, br), 2,71 (3H, br), 3,36 (5H, br), 3,50 (3H, s), 3,60-3,82 (3H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 4,44 (2H, br), 4,53 (2H, br), 6,50 (1H, br), 7,57-7,67 (2H, m), 7,69 (1H, d, J=7,9 Hz), 8,00 (1H, br), 8,23 (1H, br).

20 Los compuestos siguientes mostrados en los ejemplos 109 a 308 pueden prepararse de la manera indicada anteriormente o de una manera convencional utilizando materiales de partida apropiados.

Ejemplo 109

25 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{{oxazol-5-ilmetil-(2-piridín-3-il-etil)-amino}-metil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 110

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{{(2-piridín-3-il-etil)-tiazol-2-ilmetil-amino}-metil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 111

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{{(2-piridín-3-il-etil)-tiazol-5-ilmetil-amino}-metil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 112

35 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{{(2-piridín-3-il-etil)-tiazol-4-ilmetil-amino}-metil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 113

40 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{{(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino}-metil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 114

45 7-{{(4,5-Dimetil-tiazol-2-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino}-metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 115

50 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{{(2-metil-piridín-4-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino}-metil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 116

55 1-Etil-7-{{(3-fluoro-piridín-4-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino}-metil}-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 117

60 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{{(3-metil-piridín-4-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino}-metil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 118

65 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{{(2-metil-piridín-3-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino}-metil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 119

5 7-[[[2-(2,6-Dimetil-piridín-3-il)-etil]-(2-metil-piridín-3-ilmetil)-amino]-metil]-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 120

10 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[3-metil-piridín-2-ilmetil]-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 121

15 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[2-piridín-3-il-metil]-(4-trifluorometil-piridín-3-ilmetil)-amino]-metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 122

20 1-Etil-7-[[2-metoxi-piridín-3-ilmetil]-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-metil]-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 123

25 7-[[[2,6-Dimetil-piridín-3-ilmetil]-(2-piridín-3-il-metil)-amino]-metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 124

30 1-Etil-7-[[3-hidroxi-bencil]-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-metil]-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 125

35 1-Etil-7-[[furán-2-ilmetil]-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-metil]-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 126

40 1-Etil-7-[[furán-3-ilmetil]-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-metil]-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 127

45 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[5-metil-furán-2-ilmetil]-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 128

50 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[2-metil-furán-3-ilmetil]-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 129

55 7-[[[4,5-Dimetil-furán-2-ilmetil]-(2-piridín-3-il-metil)-amino]-metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 130

60 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[2-piridín-3-il-etil]-(5-trifluorometil-furán-2-ilmetil)-amino]-metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 131

65 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[3-metil-tiofén-2-il-metil]-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 132

70 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[2-piridín-3-il-etil]-tiofén-2-ilmetil-amino]-metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 133

5 7-[[4,5-Dimetil-tiofén-2-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 134

10 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-etil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 135

15 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-etil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 136

20 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(2-metil-piridín-3-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-etil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 137

25 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(4-metil-tiazol-3-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-etil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 138

30 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(3-metil-piridín-2-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-etil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 139

35 7-{2-[(2,6-Dimetil-piridín-3-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 140

40 N-(2-[[2-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-etil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida

Ejemplo 141

45 7-{2-[(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 142

50 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-propil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 143

55 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-propil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 144

60 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-metil-piridín-3-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-propil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 145

65 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(4-metil-piridín-3-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-propil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 146

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(3-metil-piridín-2-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-propil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5

Ejemplo 147

N-(2-[[[3-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-propil]-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida

10

Ejemplo 148

7-{3-[(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-propil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

15

Ejemplo 149

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-metil-piridín-3-ilmetil)-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20

Ejemplo 150

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((oxazol-5-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25

Ejemplo 151

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil)-tiazol-2-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

30

Ejemplo 152

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil)-tiazol-4-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35

Ejemplo 153

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40

Ejemplo 154

1-Etil-((4,5-Dimetil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45

Ejemplo 155

7-((2,4-Dimetil-tiazol-5-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50

Ejemplo 156

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil)-piridín-4-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55

Ejemplo 157

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-metil-piridín-4-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60

Ejemplo 158

1-Etil-7-((3-fluoro-piridín-4-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65

Ejemplo 159

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((3-metil-piridín-4-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5

Ejemplo 160

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-piridín-3-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10

Ejemplo 161

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((3-metil-piridín-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

15

Ejemplo 162

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil)-(4-trifluorometil-piridín-3-ilmetil)-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20

Ejemplo 163

1-Etil-7-(((2-metoxi-piridín-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25

Ejemplo 164

7-(((2,6-Dimetil-piridín-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

30

Ejemplo 165

N-[2-(((1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-fenil]-metanosulfonamida

35

Ejemplo 166

1-Etil-7-(((3-hidroxi-bencil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40

Ejemplo 167

1-Etil-7-(((furán-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45

Ejemplo 168

1-Etil-7-(((furán-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50

Ejemplo 169

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((5-metil-furán-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55

Ejemplo 170

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((2-metil-furán-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60

Ejemplo 171

7-(((4,5-Dimetil-furán-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65

Ejemplo 172

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(5-trifluorometil-furán-2-ilmetil)-amino]-metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 173

7-((4,5-Dimetil-tiofén-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 174

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil)-tiofén-2-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 175

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((3-metil-tiofén-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 176

7-((2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 177

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-(metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil)-oxazol-4-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 178

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil)-tiazol-5-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 179

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil)-tiazol-4-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 180

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amino]-metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 181

7-((4,5-Dimetil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 182

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(2-metil-piridín-4-ilmetil)-amino]-metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 183

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil)-piridín-3-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 184

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(3-metil-piridín-2-ilmetil)-amino]-metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 185

1-Etil-7-(((2-metoxi-piridín-3-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-hidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5

Ejemplo 186

N-[2-(((1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-fenil]-metanosulfonamida

10

Ejemplo 187

1-Etil-7-(((3-hidroxi-bencil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-hidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

15

Ejemplo 188

1-Etil-7-((furán-2-ilmetil-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-hidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20

Ejemplo 189

1-Etil-7-((furán-3-ilmetil-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-hidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25

Ejemplo 190

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((5-metil-furán-2-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

30

Ejemplo 191

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((2-metil-furán-3-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35

Ejemplo 192

7-(((4,5-Dimetil-furán-2-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40

Ejemplo 193

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil)-(5-trifluorometil-furán-2-ilmetil)-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45

Ejemplo 194

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil)-tiofén-2-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50

Ejemplo 195

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil)-(3-metil-tiofén-2-ilmetil)-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55

Ejemplo 196

7-(((4,5-Dimetil-tiofén-2-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60

Ejemplo 197

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil)-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65

Ejemplo 198

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(3-metil-piridín-2-ilmetil)-amino]-metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5

Ejemplo 199

N-[2-((1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil]-fenil]-metanosulfonamida

10

Ejemplo 200

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[[2-(3-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(2-metil-piridín-3-ilmetil)-amino]-metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

15

Ejemplo 201

7-[[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amino]-metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20

Ejemplo 202

7-[[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-amino]-metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25

Ejemplo 203

7-[[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(3-metil-piridín-2-ilmetil)-amino]-metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

30

Ejemplo 204

N-(2-[[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-amino]-metil]-fenil)-metanosulfonamida

35

Ejemplo 205

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-((4-metil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-etil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40

Ejemplo 206

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-((4-metil-tiazol-5-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-etil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45

Ejemplo 207

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-((4-metil-piridín-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-etil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50

Ejemplo 208

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-((3-metil-piridín-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-etil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55

Ejemplo 209

N-[2-[[[2-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-etil]-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino]-metil]-fenil]-metanosulfonamida

60

Ejemplo 210

7-(2-((2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-etil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65

Ejemplo 211

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amino]-etil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5

Ejemplo 212

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-amino]-etil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10

Ejemplo 213

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(3-metil-piridín-2-ilmetil)-amino]-etil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

15

Ejemplo 214

7-(2-((2,6-Dimetil-piridín-3-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-etil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20

Ejemplo 215

N-[2-({[-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-etil]-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-1-il)-etil]-amino)-metil]-fenil)-metanosulfonamida

25

Ejemplo 216

7-(2-((2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-etil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

30

Ejemplo 217

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amino]-etil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35

Ejemplo 218

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-amino]-etil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40

Ejemplo 219

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(2-metil-piridín-3-ilmetil)-amino]-etil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45

Ejemplo 220

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-piridín-3-ilmetil)-amino]-etil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50

Ejemplo 221

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(3-metil-piridín-2-ilmetil)-amino]-etil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55

Ejemplo 222

N-[2-({[2-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-etil]-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil]-fenil)-metanosulfonamida

60

Ejemplo 223

7-(2-((2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-etil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65

Ejemplo 224

7-{2-[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amino]-etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5

Ejemplo 225

7-{2-[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-1-ilmetil)-amino]-etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10

Ejemplo 226

7-{2-[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(2-metil-piridín-3-ilmetil)-amino]-etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

15

Ejemplo 227

7-{2-[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-piridín-3-ilmetil)-amino]-etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20

Ejemplo 228

7-{2-[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(3-metil-piridín-2-ilmetil)-amino]-etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25

Ejemplo 229

N-[2-(((2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil)-[2-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-etil]-amino)-metil)-fenil]-metanosulfonamida

30

Ejemplo 230

7-{2-[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35

Ejemplo 231

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-((4-metil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40

Ejemplo 232

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-((4-metil-tiazol-5-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45

Ejemplo 233

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-((2-metil-piridín-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50

Ejemplo 234

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-((4-metil-piridín-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55

Ejemplo 235

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-((3-metil-piridín-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60

Ejemplo 236

N-[2-(((3-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-propil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil)-fenil]-metanosulfonamida

65

Ejemplo 237

7-(3-((2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 238

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amino}-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 239

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-amino}-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 240

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil)-(2-metil-piridín-3-ilmetil)-amino]-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 241

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-3-ilmetil)-amino}-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 242

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(3-metil-tiazol-2-ilmetil)-amino}-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 243

7-{3-[(2,6-Dimetil-piridín-3-ilmetil)-(2-piridín-3-il-etil)-amino]-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 244

7-{3-[(2,6-Dimetil-piridín-3-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino]-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 245

N-[2-({3-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-propil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil]-fenil)-metanosulfonamida

Ejemplo 246

7-(3-((2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 247

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amino]-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 248

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-amino]-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 249

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(2-metil-piridín-3-ilmetil)-amino]-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 250

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-piridín-3-ilmetil)-amino]-propil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5

Ejemplo 251

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(3-metil-piridín-2-ilmetil)-amino]-propil}-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10

Ejemplo 252

N-[2-({[3-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-propil]-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-metil]-fenil]-metanosulfonamida

15

Ejemplo 253

7-(3-((2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino)-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20

Ejemplo 254

7-(3-[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amino]-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25

Ejemplo 255

7-(3-[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-amino]-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

30

Ejemplo 256

7-{3-[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(2-metil-piridín-3-ilmetil)-amino]-propil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35

Ejemplo 257

7-{3-[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-piridín-3-ilmetil)-amino]-propil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40

Ejemplo 258

7-(3-[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(3-metil-piridín-2-ilmetil)-amino]-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45

Ejemplo 259

N-[2-({[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)-propil]-amino)-metil]-fenil]-metanosulfonamida

50

Ejemplo 260

7-(3-[[2-(2,7-Dimetil-9-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55

Ejemplo 261

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-((2-metil-piridín-3-ilmetil)-[2-(7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)-etil]-amino)-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60

Ejemplo 262

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[[2-(4-metil-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)-etil]-(2-metil-piridín-3-ilmetil)-amino]-metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65

Ejemplo 263

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[[2-(4-metil-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)-etil]-(4-metil-piridín-3-ilmetil)-amino]-metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5

Ejemplo 264

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{(2-metil-piridín-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-amino}-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10

Ejemplo 265

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[[2-(7-metil-4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(2-metil-piridín-3-ilmetil)-amino]-metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

15

Ejemplo 266

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[[2-(7-metil-4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-(4-metil-piridín-3-ilmetil)-amino]-metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20

Ejemplo 267

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({oxazol-5-ilmetil-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25

Ejemplo 268

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({[1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-tiazol-2-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,9-diona

30

Ejemplo 269

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-tiazol-5-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35

Ejemplo 270

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-tiazol-4-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40

Ejemplo 271

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({[4-metil-tiazol-2-ilmetil]-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45

Ejemplo 272

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({[4-metil-tiazol-5-ilmetil]-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50

Ejemplo 273

7-(((4,5-Dimetil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55

Ejemplo 274

7-(((2,4-Dimetil-tiazol-5-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60

Ejemplo 275

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-piridín-4-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,9-diona

65

Ejemplo 276

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-metil-piridín-4-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5

Ejemplo 277

1-Etil-7-((3-fluoro-piridín-4-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10

Ejemplo 278

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((3-metil-piridín-4-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

15

Ejemplo 279

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil)-piridín-3-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20

Ejemplo 280

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((4-metil-piridín-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25

Ejemplo 281

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil)-(4-trifluorometil-piridín-3-ilmetil)-amino)-metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

30

Ejemplo 282

1-Etil-7-(((2-metoxi-piridín-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35

Ejemplo 283

7-(((2,6-Dimetil-piridín-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40

Ejemplo 284

N-[2-(((1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,9,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-fenil]-metanosulfonamida

45

Ejemplo 285

1-Etil-7-(((3-hidroxibencil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50

Ejemplo 286

1-Etil-7-((furán-2-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55

Ejemplo 287

1-Etil-7-((furán-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60

Ejemplo 288

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((5-metil-furán-2-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65

Ejemplo 289

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((2-metil-furán-3-ilmetil)-[2-(2-oxo-3,4-divinil-2H-piridín-1-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5

Ejemplo 290

7-(((4,5-Dimetil-furán-2-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10

Ejemplo 291

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil)-(5-trifluorometil-furán-2-ilmetil)-amino)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

15

Ejemplo 292

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-tiofén-2-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20

Ejemplo 293

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((3-metil-tiofén-2-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,9-diona

25

Ejemplo 294

7-(((4,5-Dimetil-tiofén-2-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

30

Ejemplo 295

7-(((2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35

Ejemplo 296

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-(((4-metil-tiazol-5-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-etil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,9]diazepín-2,4-diona

40

Ejemplo 297

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-(((4-metil-piridín-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-etil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45

Ejemplo 298

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-(((2-metil-piridín-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-etil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50

Ejemplo 299

7-(2-(((2,6-Dimetil-piridín-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-etil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55

Ejemplo 300

7-(2-(((2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-etil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60

Ejemplo 301

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-(((4-metil-tiazol-5-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-propil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65

Ejemplo 302

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-((4-metil-piridín-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-propil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5

Ejemplo 303

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-((2-metil-piridín-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-propil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10

Ejemplo 304

7-(3-((2,6-Dimetil-piridín-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

15

Ejemplo 305

7-(3-((2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20

Ejemplo 306

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-metil-piridín-3-ilmetil)-[2-(2-oxo-2H-isoquinolín-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25

Ejemplo 307

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((4-metil-piridín-3-ilmetil)-[2-(2-oxo-2H-isoquinolín-1-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

30

Ejemplo 308

7-(((2,6-Dimetil-piridín-3-ilmetil)-[2-(2-oxo-2H-isoquinolín-1-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35

Ejemplo 309

Trihidrocloruro de 7-[[N-(4-cloropiridín-3-ilmetil)-N-(2-piridín-3-ilet)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 200°C a 205°C (dec.)

45

Ejemplo 310

7-[[N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 161°C a 165°C (dec.)

55

Ejemplo 311

7-[[N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 144°C a 146°C (dec.)

65

Ejemplo 312

7-((N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 127°C a 128°C (dec.)

Ejemplo 313

7-((N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 197°C a 199°C (dec.)

Ejemplo 314

7-((N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(4-metil-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 190°C a 193°C (dec.)

Ejemplo 315

Dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-(4-metiltiazol-2-ilmetil)-N-(2-piridín-3-ilet)amino]metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando los materiales de partida apropiados. Amorfo blanco.

RMN-¹H (D₂O), δ ppm: 0,75 (3H, s), 1,10 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,42 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,25-3,36 (4H, m), 3,37 (3H, s), 3,73-3,87 (1H, m), 4,07-4,22 (3H, m), 4,41 (2H, s), 7,18 (1H, d, J=1,0 Hz), 7,32-7,38 (1H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 7,49 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,99 (1H, dd, J=6,0, 8,0 Hz), 8,44 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,66-8,73 (2H, m)

Ejemplo 316

1-Etil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 123°C a 125°C.

Ejemplo 317

1-Etil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 127°C a 129°C.

Ejemplo 318

1-Etil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

5 p.f.: 104°C a 111°C.

Ejemplo 319

10 Dihidrocloruro de 1-etil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

15 Se añadió HCl 4 M/AcOEt (90 µl) a una solución en acetato de etilo (1 ml) de 1-etil-7-((2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (26 mg) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió y se lavó con éter, proporcionando el compuesto del título en forma de unos polvos blancos (14 mg).

20 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,75 (3H, s), 1,05 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,35 (3H, s), 2,16 (3H, s), 3,27-3,33 (8H, m), 3,70-4,40 (6H, m), 4,52 (2H, br), 4,65 (2H, br), 6,93 (1H, s), 7,28-7,48 (4H, m), 7,72-7,84 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,35 (1H, br), 8,53-8,65 (1H, m).

Ejemplo 320

25 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-2-trifluorometil-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]amino)metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

30 p.f.: 132°C a 134°C.

Ejemplo 321

35 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-(3-metilpiridín-3H-imidazol-4-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

40 p.f.: 106°C a 108°C.

Ejemplo 322

45 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

50 p.f.: 100°C a 105°C.

Ejemplo 323

55 1-Etil-7-((N-[2-(2-metoximetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

60 p.f.: 123°C a 126°C.

Ejemplo 324

65 1-Etil-7-((N-[2-(2-metoximetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando los

materiales de partida apropiados. Polvos amarillo pálido.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,69 (3H, s), 1,01 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,33 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,80 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,61-4,05 (6H, m), 4,12 (2H, br), 4,48 (2H, s), 6,63 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,78 (1H, s), 7,22 (1H, br), 7,32-7,33 (2H, m), 7,54 (1H, d, J=7,0 Hz), 7,61 (1H, d, J=5,7 Hz), 8,61 (1H, d, J=5,7 Hz), 8,63 (1H, s).

Ejemplo 325

7-((N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(2-metoximetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos de color marfil.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,69 (3H, s), 1,03 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,71 (2H, br), 3,27 (3H, s), 3,30 (3H, br), 3,45-4,00 (6H, m), 3,85 (3H, s), 4,39-4,63 (4H, m), 6,44 (1H, br), 6,61-7,02 (2H, m), 7,05-7,95 (4H, m).

Ejemplo 326

Hidrocloreto de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-fenil-N-(2-piridín-3-ilet)il)acetamida

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 40 utilizando los materiales de partida apropiados. Amorfo blanco.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,70 y 0,73 (3H, s), 0,95-1,13 (3H, m), 1,32 y 1,33 (3H, s), 2,91-3,03 (2H, m), 3,22 y 3,25 (3H, s), 3,50-3,82 (5H, m), 3,96-4,09 (1H, m), 4,56-4,74 (2H, m), 7,04-7,34 (7H, m), 7,42-7,52 (1H, m), 7,78 (1H, bs), 8,19 (1H, bs), 8,65-8,77 (2H, m).

Ejemplo 327

N-[2-((N'-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N'-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)fenil]metanosulfonamida

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 161°C a 163°C.

Ejemplo 328

7-((N-(2-Cloropiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 158,7°C a 160,6°C.

Ejemplo 329

3-((N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)piridín-2-carbonitrilo

Se añadieron a DMF (3 ml) 2-cloro-3-((1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)piridina (0,3 g), cianuro de zinc (120 mg), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (24 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (14 mg) y zinc en polvo (3,4 mg), y la mezcla se calentó a 95°C durante 3 horas. El líquido de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se sometió a filtración a través de Celite. Se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=93:7). El producto purificado se condensó bajo presión reducida y el residuo se recrystalizó a partir de éter, proporcionando el compuesto del título (1,35 g) en forma de unos polvos blancos.

p.f.: 113,5°C a 117,5°C.

Ejemplo 330

Hidrocloreto de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-piridín-3-iletíl)acetamida

A una solución de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[(2-piridín-3-iletílamino)metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (0,5 g), ácido 1-metil-3-indolacético (0,27 g) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,24 g) en acetonitrilo (10 ml) se añadió hidrocloreto de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (WSC) (0,30 g) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y agua al residuo y se extrajeron con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=1:3→0:1). El producto purificado se condensó bajo presión reducida. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N en etanol (1,1 ml) a una solución en 2-propanol (5 ml) del residuo y el líquido se agitó a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se añadieron etanol y éter al residuo. Los materiales insolubles precipitados se separaron, se lavaron con éter y se secaron, proporcionando el compuesto del título (0,26 g) en forma de un amorfo blanco-naranja pálido.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,65 y 0,69 (3H, s), 0,95-1,13 (3H, m), 1,31 y 1,32 (3H, s), 2,90-3,05 (2H, m), 3,06 y 3,14 (3H, s), 3,20-3,90 (5H, m), 3,70 y 3,73 (3H, s), 3,90-4,08 (1H, m), 4,55-4,79 (2H, m), 6,96 (1H, t, J=7,4 Hz), 7,05-7,24 (4H, m), 7,32-7,42 (2H, m), 7,43-7,55 (1H, m), 7,63-7,79 (1H, m), 8,13 (1h, bs), 8,57-8,72 (2H, m).

Ejemplo 331

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([N'-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(1-piridín-3-iletíl)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 128°C a 132°C.

Ejemplo 332

Hidrocloreto de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-fenil-N-(2-piridín-3-iletíl)isobutiramida

A una solución de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-([N'-[2-(2-piridín-3-iletíl)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (0,5 g), ácido 2-fenil-isobutírico (0,24 g) y diisopropiletilamina (0,23 ml) en DMF (10 ml) se añadió hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HATU) (0,50 g) y se agitó a 40°C durante 10 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=1:1). El producto purificado se condensó bajo presión reducida. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N en etanol a una solución en 2-propanol (5 ml) del residuo y el líquido se agitó a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se añadieron etanol y éter al residuo. Los materiales insolubles precipitados se separaron, se lavaron con éter y se secaron, proporcionando el compuesto del título (0,35 g) en forma de un amorfo blanco.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,67 y 0,72 (3H, s), 0,90-1,20 (3H, m), 1,20-1,40 (3H, m), 1,43 y 1,48 (6H, s), 2,30-2,50 (1H, m), 2,83-3,40 (5H, m), 3,40-4,30 (4H, m), 4,57-4,79 (1H, m), 6,76-7,03 (1H, m), 7,03-7,56 (8H, m), 7,56-8,80 (3H, m).

Ejemplo 333

Hidrocloreto de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-3-fenil-N-(2-piridín-3-iletíl)propionamida

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 40 utilizando los materiales de partida apropiados. Amorfo blanco.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,70 y 0,72 (3H, s), 0,95-1,12 (3H, m), 1,33 (3H, s), 2,53-2,69 (2H, m), 2,69-2,86 (2H, m), 2,90-3,03 (2H, m), 3,25 y 3,28 (3H, s), 3,45-3,68 (2H, m), 3,69-3,81 (1H, m), 3,96-4,10 (1H, m), 4,53-4,69 (2H, m), 7,04-7,29 (7H, m), 7,43 y 7,45 (1H, d, J=4,9 Hz), 7,78-7,86 (1H, m), 8,10-8,27 (1H, m), 8,57-8,77 (2H, m).

Ejemplo 334

Dihidrocloreto de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-piridín-3-

iletil)-2-quinolín-6-ilacetamida

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 332 utilizando los materiales de partida apropiados. Amorfo blanco.

5 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,68 y 0,70 (3H, s), 1,00-1,08 (3H, m), 1,31 y 1,32 (3H, s), 3,03 (1H, t, J=7,0 Hz), 3,10-3,18 (1H, m), 3,23 y 3,26 (3H, s), 3,40-3,90 (2H, m), 3,95-4,13 (4H, m), 4,60-4,88 (2H, m), 7,18-7,29 (2H, m), 7,42-7,52 (1H, m), 7,66-8,04 (4H, m), 8,07-8,21 (1H, m), 8,28-8,45 (1H, m), 8,65-8,93 (3H, m), 9,06-9,16 (1H, m).

10 Ejemplo 335

Hidrocloruro de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-1-il)-N-(2-piridín-3-ilet)il)acetamida

15 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 332 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

20 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,71 y 0,76 (3H, s), 1,00-1,13 (3H, m), 1,33 y 1,34 (3H, s), 2,98 (1H, t, J=7,2 Hz), 3,10-3,17 (1H, m), 3,29 y 3,33 (3H, s), 3,50-3,68 (1H, m), 3,68-3,84 (2H, m), 3,97-4,13 (1H, m), 4,55-4,72 (2H, m), 4,76-4,87 (2H, m), 6,63-7,05 (4H, m), 7,15-7,38 (2H, m), 7,41-7,60 (1H, m), 7,75-7,88 (1H, m), 8,17-8,38 (1H, m), 8,56-8,86 (2H, m), 10,84 y 10,89 (1H, s).

Ejemplo 336

25 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]N-(piridín-3-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

30 p.f.: 124°C a 127°C

Ejemplo 337

35 Hidrocloruro de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-(3-metil-2-oxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-1-il)-N-(2-piridín-3-ilet)il)acetamida

40 Se añadieron hidrocloruro de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzoimidazol-1-il)-N-(2-piridín-3-ilet)il)acetamida (0,26 g), carbonato de cesio (0,43 g) y yoduro de metilo (0,04 ml) a DMF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se condensó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=85:15). El producto purificado se condensó bajo presión reducida. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N en etanol (0,44 ml) a una solución en 2-propanol (5 ml) del residuo y el líquido se agitó a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se añadieron etanol y éter al residuo. Los materiales insolubles precipitados se separaron, se lavaron con éter y se secaron, proporcionando el compuesto del título (0,20 g) en forma de unos polvos blancos.

50 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,71 y 0,76 (3H, s), 1,00-1,13 (3H, m), 1,33 y 1,34 (3H, s), 2,92-3,03 (1H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 3,30 y 3,30 (3H, s), 3,30-3,50 (3H, m), 3,50-3,81 (3H, m), 3,97-4,14 (1H, m), 4,57-4,91 (4H, m), 6,74-7,11 (3H, m), 7,11-7,40 (3H, m), 7,46 y 7,57 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,72-7,85 (1H, m), 8,15-8,37 (1H, m), 8,63-8,86 (2H, m).

Ejemplo 338

55 N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]benzamida

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 42 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

60 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 (3H, bs), 1,15-1,24 (3H, m), 1,52 y 1,54 (3H, s), 2,43 (3H, d, J=0,4 Hz), 3,33-3,42 (3H, m), 3,45-3,83 (3H, m), 3,83-5,04 (5H, m), 6,27-6,77 (2H, m), 6,80-7,14 (2H, m), 7,17-7,44 (7H, m).

Ejemplo 339

65 Hidrocloruro de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-(4-metilindiol-

1-il)-N-(2-piridín-3-iletíl)acetamida

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 332 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,71 y 0,77 (3H, s), 0,90-1,15 (3H, m), 1,33 y 1,35 (3H, s), 2,44 y 2,46 (3H, s), 2,89-3,13 (2H, m), 3,29 y 3,30 (3H, s), 3,58-3,65 (1H, m), 3,66-3,86 (2H, m), 3,96-4,14 (1H, m), 4,56-4,89 (2H, m), 5,10-5,20 (2H, s), 6,38-6,50 (1H, m), 6,77-7,03 (3H, m), 7,15-7,36 (3H, m), 7,46 y 7,57 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,66-7,78 (1H, m), 8,09-8,23 (1H, m), 8,60-8,79 (2H, m).

Ejemplo 340

7-((N-[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

p.f.: 103°C a 104°C.

Ejemplo 341

1-Etil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f. 119°C a 122°C.

Ejemplo 342

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(5-metiltiazol-4-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f. 144°C a 145°C.

Ejemplo 343

N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]acetamida

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 330 utilizando los materiales de partida apropiados. Amorfo blanco

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,74 y 0,78 (3H, s), 1,15-1,24 (3H, m), 1,49 y 1,51 (3H, s), 2,41 (3H, d, J=0,6 Hz), 3,11 y 3,24 (3H, s), 3,60-3,94 (9H, m), 3,94-4,26 (2H, m), 4,33-4,78 (2H, m), 6,09-6,59 (2H, m), 6,77-6,90 (1H, m), 6,90-6,98 (1H, m), 7,03-7,37 (5H, m), 7,57 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,66 (1H, d, J=8,0 Hz).

Ejemplo 344

7-((N-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 138°C a 139°C.

Ejemplo 345

Dihidrocioruro de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-piridín-3-iletíl)-2-quinolín-3-ilacetamida

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 332 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

5 p.f.: 189°C a 194°C.

Ejemplo 346

10 N-Bencil-N-(2-piridín-3-il-etil)amida de ácido 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carboxílico

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 330 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

15 p.f.: 181°C a 182°C.

Ejemplo 347

20 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([N-(5-metiloxazol-4-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

25 p.f.: 129,0°C a 130,5°C.

Ejemplo 348

30 N-(4-Metoxibencil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amida de ácido 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carboxílico

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 330 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos (Et₂O-EtOH).

35 p.f.: 151,1°C a 155,1°C.

Ejemplo 349

40 7-([N-[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

45 p.f.: 113°C a 116°C.

Ejemplo 350

50 N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-(2-metilbenzoimidazol-1-il)-N-(2-piridín-3-il-etil)acetamida

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 330 utilizando los materiales de partida apropiados.

Amorfo blanco.

55 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 y 0,87 (3H, s), 1,15-1,30 (3H, m), 1,53 y 1,55 (3H, s), 2,41 y 2,47 (3H, s), 2,87-3,01 (2H, m), 3,33 y 3,39 (3H, s), 3,60-3,94 (3H, m), 4,05-4,26 (1H, m), 4,50-4,87 (4H, m), 6,89 (1H, t, J=8,0 Hz), 6,98-7,60 (7H, m), 7,68 (1H, t, J=9,1 Hz), 8,44 (1H, s), 8,52 y 8,61 (1H, d, J=3,5 Hz).

Ejemplo 351

60 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-[3-metilpiridín-2-ilmetil]amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Amorfo blanco (AcOEt-Et₂O).

p.f.: 139°C a 143°C.

Ejemplo 352

Dihidrocloruro de 1-etil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando los materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,69 (3H, s), 1,04 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,31 (3H, s), 2,80-3,20 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,39-3,45 (2H, m), 3,70-3,77 (1H, m), 3,92-4,04 (3H, m), 4,36 (2H, br), 4,74 (2H, br), 6,76 (1H, d, J=6,9 Hz), 7,30-7,40 (3H, m), 7,59 (1H, br), 7,83 (2H, br), 8,07 (1H, d, J=5,2 Hz), 8,65 (2H, br).

Ejemplo 353

Dihidrocloruro de 7-((N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,72 (3H, s), 1,08 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,34 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,30-3,43 (5H, m), 3,73 (3H, s), 3,66-3,86 (3H, m), 3,97-4,06 (1H, m), 4,27 (2H, br), 4,43 (2H, br), 6,32-6,35 (1H, m), 6,85 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,97 (1H, s), 7,54-7,57 (1H, m), 7,61-7,72 (2H, m), 7,87 (1H, br), 7,94-7,95 (1H, m).

Ejemplo 354

Dihidrocloruro de 1-etil-7-((N-(6-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,67 (3H, s), 1,04 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,33 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,70-3,10 (2H, m), 3,27 (5H, br), 3,41 (3H, s), 3,65-4,10 (6H, m), 4,63 (2H, br), 6,51 (1H, br), 6,70 (1H, br), 7,57 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,00-7,70 (4H, m), 8,23 (1H, br), 8,74 (1H, m).

Ejemplo 355

N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-(2-oxo-2,3-dihidrobencimidazol-1-il)-N-(2-piridín-3-iletil)isobutiramida

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 332 utilizando los materiales de partida apropiados. Amorfo blanco-marrón pálido.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,74 y 0,80 (3H, s), 1,08-1,23 (3H, m), 1,50 y 1,52 (3H, s), 1,95-2,07 (6H, m), 2,15-2,35 (1H, m), 2,87 (1H, t, J=7,5 Hz), 3,16 y 3,37 (3H, s), 3,42-3,63 (2H, m), 3,63-3,88 (1H, m), 3,95-4,18 (1H, m), 4,43-4,82 (2H, m), 6,52-6,62 (1H, m), 6,80-7,32 (7H, m), 7,48 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,99 y 8,10 (1H, s), 8,30-8,63 (2H, m).

Ejemplo 356

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-[1-(2-metilpiridín-3-il)etil]-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-amino)metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

p.f.: 164°C a 167°C.

Ejemplo 357

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-[1-(2-metilpiridín-3-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos de color marfil.

p.f.: 163°C a 164°C.

Ejemplo 358

7-({N-[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-[1-(2-metilpiridín-3-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 169°C a 170°C.

Ejemplo 359

7-({N-(2-Etoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos de color marfil.

p.f.: 104°C a 106°C.

Ejemplo 360

Trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-([N-(2-piridín-3-iletíl)-N-(quinolín-5-il)amino]metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Se añadieron a tolueno (9 ml) 1-etil-3,3,5-trimetil-7-([N-(2-piridín-3-iletíl)amino]metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (0,45 g), 5-bromoquinolina (0,25 g), tris(dibencilidén-acetona)dipaladio (5,4 mg), Xantphos (10 mg) y carbonato de cesio (0,46 g) y la mezcla se calentó a 130°C durante 3 días. El líquido de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El filtrado se condensó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=85:15). El producto purificado se condensó bajo presión reducida. Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N en etanol (1 ml) a una solución en etanol (5 ml) del residuo y el líquido se agitó a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se añadieron etanol y éter al residuo. Los materiales insolubles precipitados se separaron, se lavaron con éter y se secaron, proporcionando el compuesto del título (0,20 g) en forma de un amorfo amarillo.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,55 (3H, s), 0,99 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,29 (3H, s), 3,03 (2H, t, J=7,1 Hz), 3,14 (3H, s), 3,30-3,80 (3H, m), 3,90-4,03 (1H, m), 4,49 (2H, s), 7,06-7,20 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,49 (1H, d, J=5,4 Hz), 7,73 (1H, dd, J=4,8 Hz, 8,8 Hz), 7,78-7,90 (3H, m), 8,23 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,64 (1H, s), 8,69 (1H, d, J=4,8 Hz), 8,73 (1H, d, J=8,8 Hz), 9,07 (1H, d, J=3,6 Hz)

Ejemplo 361

N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-(1H-indazol-3-il)-N-(2-piridín-3-il)acetamida

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 330 utilizando los materiales de partida apropiados. Amorfo amarillo.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,70 y 0,79 (3H, s), 1,08-1,23 (3H, m), 1,49 y 1,52 (3H, s), 2,77 (1H, t, J=7,7 Hz), 2,85 (1H, t, J=7,3 Hz), 3,06 y 3,21 (3H, s), 3,52-3,82 (3H, m), 4,01-4,16 (3H, m), 4,50-4,70 (2H, m), 6,75-7,32 (5H, m), 7,32-7,50 (3H, m), 7,82-7,92 (1H, m), 8,27-8,55 (2H, m), 10,1 y 10,1 (1H, bs).

Ejemplo 362

7-({N-(4-Cloropiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 114°C a 118°C.

Ejemplo 363

N-[3-((N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)piridín-2-ilmetil]formamida

Se suspendieron en ácido fórmico (8 ml) 3-((N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)piridín-2-carbonitrilo (0,40 g) y níquel de Raney (1,2 g), y la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró para eliminar los materiales in solubles y el filtrado se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=75:25→80:20). El producto purificado se condensó bajo presión reducida. Se añadieron acetona y éter al residuo. Se separaron los materiales insolubles precipitados, se lavaron con éter y se secaron, proporcionando el compuesto del título (33 mg) en forma de un amorfo blanco-marrón pálido.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,77 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,51 (3H, s), 2,43 (3H, d, J=0,9 Hz), 2,85 (2H, t, J=5,8 Hz), 3,35 (3H, s), 3,58-3,84 (5H, m), 4,00-4,18 (3H, m), 4,54 (2H, d, J=4,4 Hz), 6,41 (1H, dd, J=0,4 Hz, 7,3 Hz), 6,47 (1H, t, J=0,8 Hz), 6,96 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,06 (1H, dd, J=4,9, 7,7 Hz), 7,12-7,20 (3H, m), 7,38 (1H, bs), 7,55 (1H, dd, J=1,2, 7,7 Hz), 8,32 (1H, d, J=1,2 Hz), 8,36 (1H, dd, J=1,5, 4,9 Hz).

Ejemplo 364

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(quinolín-5-il)amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 166°C a 168°C.

Ejemplo 365

N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-(1-metil-1H-indazol-3-il)-N-(2-piridín-3-iletil)propionamida

Se suspendió hidruro sódico (al 55% en aceite) (52 mg) en DMF (7 ml) y se enfrió a 0°C en un baño de agua helada.

Se añadió al mismo N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-(1H-indazol-3-il)-N-(2-piridín-3-il-etil)acetamida (210 mg) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos seguido de temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a lo anterior yoduro de metilo (0,03 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=90:30). El producto purificado se condensó a sequedad, proporcionando el compuesto del título (20 mg) en forma de un amorfo blanco-amarillo pálido.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,75 y 0,86 (3H, s), 1,17 y 1,21 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,51 (3H, s), 1,54 (3H, s), 2,94 (1H, t, J=7,7 Hz), 3,06 (1H, t, J=7,2 Hz), 3,40 y 3,48 (3H, s), 3,44-3,54 (2H, m), 3,68 (1H, t, J=6,7 Hz), 3,72-3,90 (1H, m), 3,95-4,22 (2H, m), 4,18 y 4,25 (3H, s), 4,70-4,84 (1H, m), 7,03-7,75 (8H, m), 8,27-8,35 (1H, m), 8,35-8,44 (1H, m), 8,51-8,64 (1H, m).

Ejemplo 366

N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-piridín-3-iletil)formamida

Se suspendió hidruro sódico (al 55% en aceite) (52 mg) en DMF (7 ml) y se enfrió a 0°C en un baño de agua helada.

Se añadió a lo anterior N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-3H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-(1H-indazol-3-il)-N-(2-piridín-3-il-etil)acetamida (210 mg) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a 0°C durante 30 minutos, seguido de temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió a lo anterior yoduro de metilo (0,03 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=85:15). El producto purificado se condensó a sequedad, proporcionando el compuesto del título (17 mg) en forma de un amorfo

blanco-amarillo pálido.

5 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,19 y 1,20 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, bs), 2,85 (2H, t, J=7,7 Hz), 3,39 y 3,39 (3H, s), 3,44-3,54 (2H, m), 3,75-3,88 (1H, m), 4,06-4,20 (1H, m), 4,27-4,65 (2H, m), 6,98-7,10 (1H, m), 7,10-7,18 (1H, m), 7,21-7,35 (2H, m), 7,41 y 7,53 (1H, dt, J=7,9, 2,0 Hz), 8,05 y 8,30 (1H, s), 8,39 y 8,41 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,50 y 8,62 (1H, dd, J=1,8, 4,8 Hz).

Ejemplo 367

10 Dihidrocloruro de 1-etil-7-((N-[1-(2-metoximetilpiridín-3-il)etil]-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,75 (3H, s), 1,04 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,34 (3H, s), 1,41 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,57-2,84 (2H, m), 3,16 (2H, br), 3,35 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,62-3,70 (2H, m), 4,00-4,13 (1H, m), 4,18 (2H, br), 6,83 (1H, br), 7,09 (1H, br), 7,43-7,63 (3H, m), 7,83 (1H, br), 7,91-7,92 (1H, m), 8,40 (1H, br), 8,46 (1H, br).

20 Ejemplo 368

1-Etil-7-((N-(2-hidroximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 187°C a 190°C.

30 Ejemplo 369

7-((N,N-Bis-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 160°C a 165°C.

40 Ejemplo 370

1-Etil-7-((N-(5-metoximetil-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 169°C a 170°C.

50 Ejemplo 371

1-Etil-7-((N-(5-metoximetil-2-metil-2H-pirazol-5-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 113°C a 115°C.

60 Ejemplo 372

1-Isobutil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos de color marfil.

p.f.: 184°C a 186°C.

Ejemplo 373

1-Isobutil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 207°C a 210°C.

Ejemplo 374

1-Isobutil-3,3-dimetil-7-((N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 180°C a 182°C.

Ejemplo 375

1-Isobutil-3,3-dimetil-7-((N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 229°C a 231°C.

Ejemplo 376

1-(2-Metoxietil)-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 182°C a 185°C.

Ejemplo 377

1-(2-Metoxietil)-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 188°C a 189°C.

Ejemplo 378

1-Isobutil-7-((N-[2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos de color marfil.

p.f.: 149°C a 151°C.

Ejemplo 379

1-(2-Metoxietil)-3,3-dimetil-7-((N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos de color marfil.

5 p.f.: 179°C a 181°C.

Ejemplo 380

10 1-(2-Metoxietil)-3,3-dimetil-7-((N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

15 p.f.: 205°C a 206°C.

Ejemplo 381

20 1-Ciclopropilmetil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos de color marfil.

25 p.f.: 189°C a 191°C.

Ejemplo 382

30 1-Ciclopropilmetil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

35 p.f.: 192°C a 194°C.

Ejemplo 383

40 1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-7-((N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

45 p.f.: 138°C a 143°C.

Ejemplo 384

50 1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-7-((N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

55 p.f.: 220°C a 221°C.

Ejemplo 385

60 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

65 p.f.: 130°C a 131°C.

Ejemplo 386

1-Ciclopropilmetil-7-((N-(2-metoximetil-piridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos de color marfil.

p.f.: 213°C a 214°C.

Ejemplo 387

1-Ciclopropilmetil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 182°C a 184°C.

Ejemplo 388

1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-7-([2-N-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos de color marfil.

p.f.: 172°C a 173°C.

Ejemplo 389

1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-7-([N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 191°C a 193°C.

Ejemplo 390

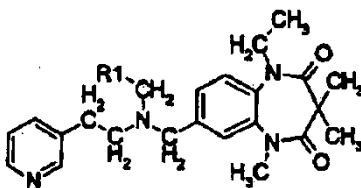
1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona


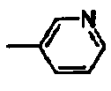
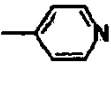
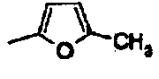

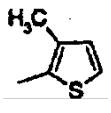

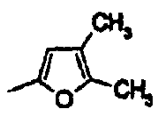
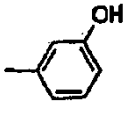

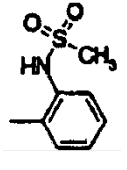
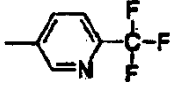
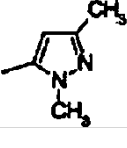
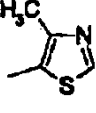
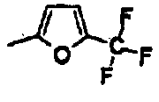
La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando los materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

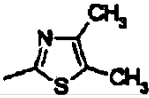
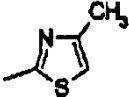
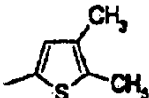
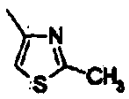
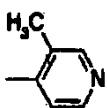
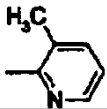
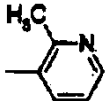
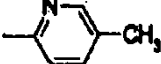
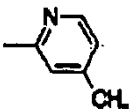
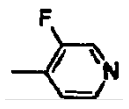
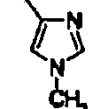
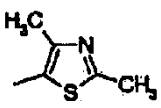
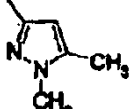
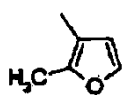
p.f.: 149°C a 150°C.

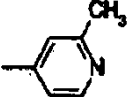
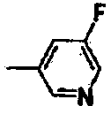
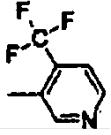
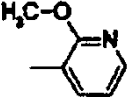


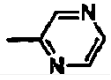

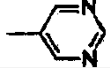
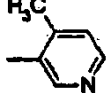
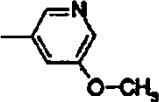
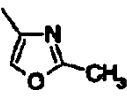
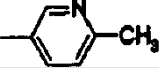


Ejemplos 391 a 582

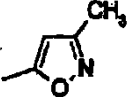
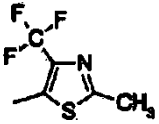
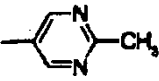
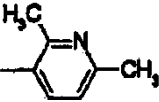
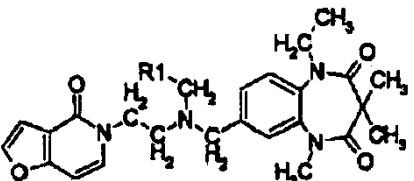
Se obtuvieron los compuestos siguientes de la misma manera que en los Ejemplos anteriormente proporcionados, utilizando materiales de partida apropiados.






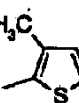

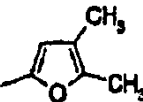
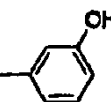



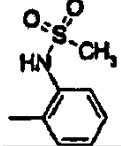
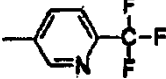
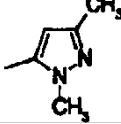
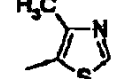
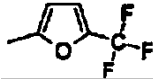
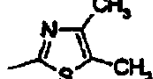
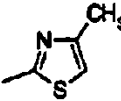
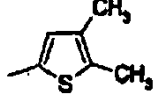
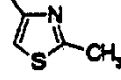
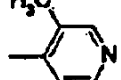
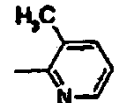
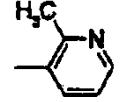
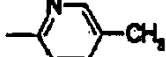
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
391		481
392		472
393		472
394		475
395		477
396		491
397		478
398		489
399		487
400		461
401		564
402		540
403		489
404		492
405		529

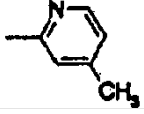
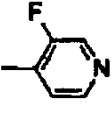

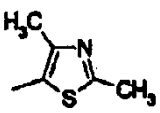
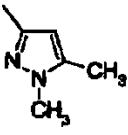
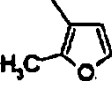
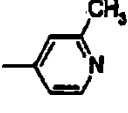
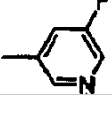
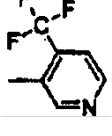
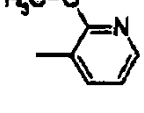


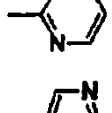

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
406		506
407		492
408		505
409		492
410		486
411		486
412		488
413		486
414		488
415		490
416		475
417		508
418		489
419		475

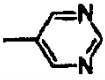
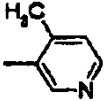
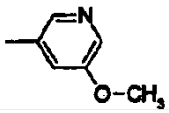
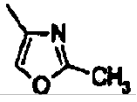
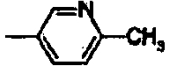


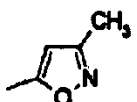
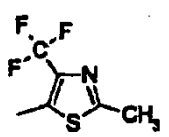
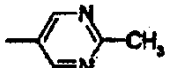
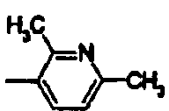
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
420		488
421		490
422		540
423		502
424		478
425		478
426		473
427		462
428		473
429		486
430		602
431		476
432		486
433		482
434		462

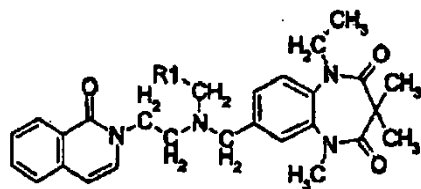
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
435		476
436		580
437		487
438		500
		


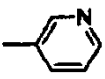
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
439		517
440		628
441		528
442		531
443		533
444		547
445		534
446		545
447		543

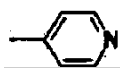
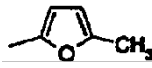

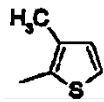

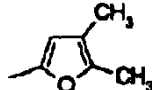
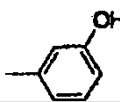

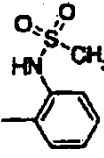
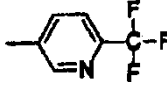
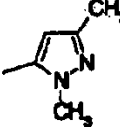
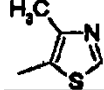
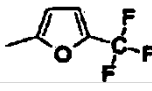
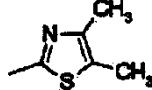
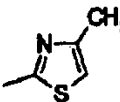
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
448		517
449		620
450		598
451		545
452		548
453		585
454		562
455		548
456		561
457		548
458		542
459		542
460		542
461		542

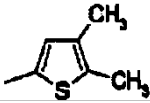
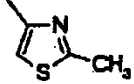
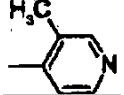
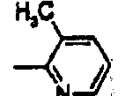
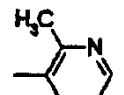
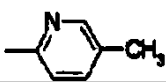
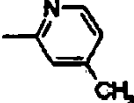
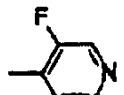

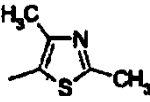
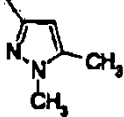
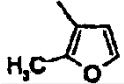
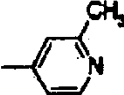
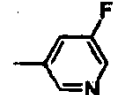
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
462		542
463		546
464		531
465		562
466		545
467		531
468		542
469		548
470		596
471		558
472		534
473		534
474		529
475		518

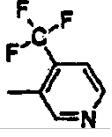
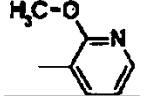
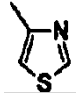

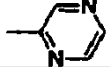

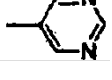
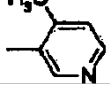
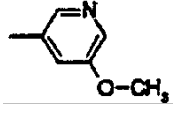
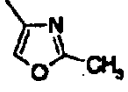
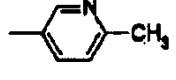


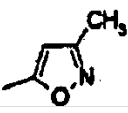
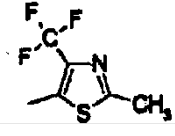
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
476		529
477		542
478		558
479		532
480		542
481		518
482		518
483		532
484		616
485		543
486		556

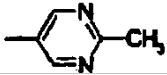
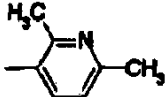
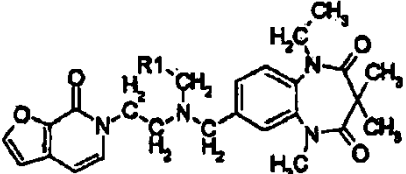



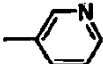
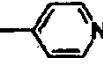
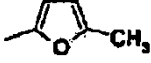

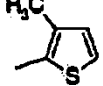

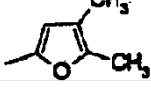
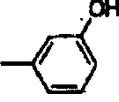

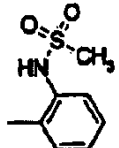
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
487		527
488		538

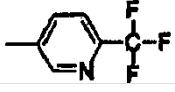
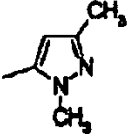
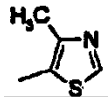
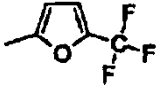
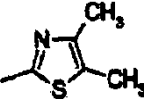
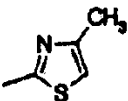
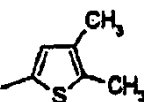
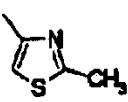
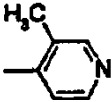
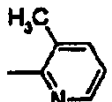
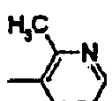
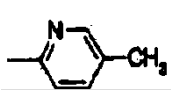
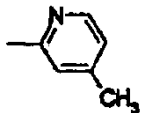
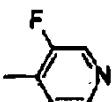
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
489		538
490		541
491		543
492		557
493		544
494		555
495		553
496		527
497		630
498		606
499		555
500		558
501		595
502		572
503		558

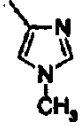
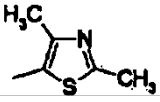
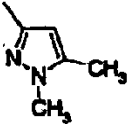
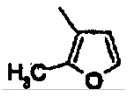
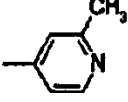
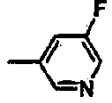
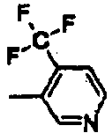
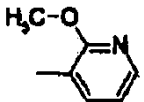
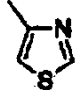

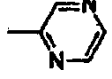

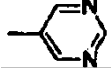
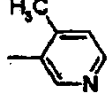
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
504		671
505		558
506		552
507		552
508		552
509		552
510		552
511		556
512		641
513		572
514		555
515		541
516		552
517		556

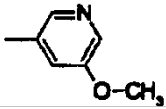
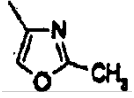
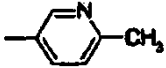


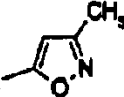
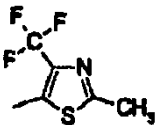

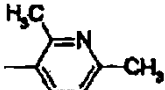
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
518		606
519		568
520		544
521		544
522		539
523		528
524		539
525		652
526		568
527		542
528		552
529		528
530		528
531		542
532		626

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
533		553
534		566
		

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
535		517
536		528
537		528
538		531
539		533
540		547
541		534
542		545
543		543
544		517
545		620

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
546		596
547		545
548		548
549		585
550		562
551		548
552		561
553		548
554		542
555		542
556		542
557		542
558		542
559		546

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
560		531
561		562
562		545
563		531
564		542
565		546
566		596
567		558
568		534
569		534
570		528
571		516
572		529
573		542

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
574		558
575		532
576		542
577		518
578		518
579		532
580		616
581		543
582		556

Ejemplo 583

5 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(pirimidín-5-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

10 p.f.: 146,2°C a 148,2°C.

Ejemplo 584

15 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[4-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20 Se añadieron 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído (0,203 g) y ácido acético (0,063 ml) a una solución en 1,2-dicloroetano (5 ml) de 1-(piperidín-4-il)-3,4-dihidroquinolín-2(1H)-ona (0,170 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,235 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=100:0→90:10). El producto purificado se condensó a sequedad, proporcionando el compuesto del título (0,205 g) en forma de amorfo amarillo pálido.

25 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,54 (3H, s), 1,68-1,75 (2H, m), 2,13-2,21 (2H, m), 2,55-

2,60 (2H, m), 2,64-2,76 (2H, m), 2,80-2,85 (2H, m), 2,95-3,03 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,77-3,85 (1H, m), 4,10-4,19 (1H, m), 4,25-4,33 (1H, m), 7,01 (1H, dt, J=1,9, 7,4 Hz), 7,14-7,28 (6H, m).

5 Ejemplo 585

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[4-(2-oxo-2H-quinolín-1-il)-piperidín-1-ilmetil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados.

10 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,85 (3H, s), 1,21 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,54 (3H, s), 1,70-1,77 (2H, m), 2,28-2,34 (2H, m), 2,94 (2H, br), 3,05-3,13 (2H, m), 3,46 (3H, s), 3,64 (2H, s), 3,78-3,87 (1H, m), 4,11-4,19 (1H, m), 5,33 (1H, bs), 6,67 (1H, d, J=9,4 Hz), 7,21 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,27-7,32 (3H, m), 7,50-7,57 (2H, m), 7,62 (1H, d, J=9,4 Hz), 7,78 (1H, br).

15 Ejemplo 586

N-[1-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)piperidín-4-il]-N-fenilbenzamida

20 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados.

25 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,55-1,63 (2H, m), 1,88-1,95 (2H, m), 2,16-2,26 (2H, m), 2,88-2,94 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,45-3,53 (2H, m), 3,73-3,82 (1H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 4,70-4,82 (1H, m), 6,98-7,02 (2H, m), 7,07-7,24 (11H, m).

Ejemplo 587

30 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[3-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-il)-pirrolidín-1-ilmetil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados.

35 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,73-0,82 (3H, m), 1,16-1,20 (3H, m), 1,51-1,53 (3H, m), 2,10-2,35 (2H, m), 2,55-3,20 (8H, m), 3,40-3,44 (3H, m), 3,61-4,16 (4H, m), 5,30-5,45 (1H, m), 6,98-7,04 (1H, m), 7,14-7,30 (5H, m), 7,65-7,68 (1H, m).

Ejemplo 588

40 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

45 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,52 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,62-2,65 (2H, m), 2,94-2,98 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,46-3,59 (6H, m), 3,76-3,82 (1H, m), 4,09-4,13 (1H, m), 6,71 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,09-7,17 (4H, m), 7,21-7,24 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J=1,6, 7,7 Hz), 7,91 (1H, br), 8,38 (1H, dd, J=1,7, 4,9 Hz)

50 Ejemplo 589

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-7-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

60 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,52 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,62-2,65 (2H, m), 2,94-2,97 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,49-3,61 (6H, m), 3,76-3,84 (1H, m), 4,09-4,13 (1H, m), 6,74 (1H, d, J=1,1 Hz), 6,97 (1H, dd, J=1,4, 7,7 Hz), 7,10-7,13 (2H, m), 7,16 (1H, d, J=1,1 Hz), 7,22-7,28 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J=1,6, 7,7 Hz), 8,17 (1H, br), 8,38 (1H, dd, J=1,6, 4,9 Hz).

Ejemplo 590

65 7-[[N-(1-Bencil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Se añadió 1-bencil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-6-carbaldehído (0,205 g) a una solución en metanol (10 ml) de 7-(aminometil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1H-benzo[b][1,4]diazepín-2,4(3H,5H)-diona (0,213 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió borohidruro sódico (0,022 g) a la mezcla y ésta se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A continuación, el líquido se condensó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=9:1). El producto purificado se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,400 g) en forma de un amorfo blanco.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,77-2,81 (2H, m), 2,96-3,00 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,73 (2H, s), 3,74-3,83 (1H, m), 3,81 (2H, s), 4,12-4,17 (1H, m), 5,17 (2H, s), 6,83 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,05 (1H, dd, J=1,9, 8,3 Hz), 7,16 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,19-7,25 (6H, m), 7,27-7,33 (2H, m).

Ejemplo 591

7-[[N-(1-Bencil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-7-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 590 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,53 (3H, s), 2,77-2,80 (2H, m), 2,96-3,00 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,67 (2H, s), 3,68 (2H, s), 3,76-3,81 (1H, m), 4,12-4,18 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,90-6,95 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J=1,8, 8,4 Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,17-7,24 (4H, m), 7,25-7,30 (2H, m).

Ejemplo 592

1-Ciclopropil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos de color marfil.

p.f.: 146°C a 148°C.

Ejemplo 593

1-(2-Metoxietil)-3,3,5-trimetil-7-((N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 127°C a 130°C.

Ejemplo 594

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-fenilpiperidín-1-ilmetil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,78 y 0,81 (3H, s), 1,15-1,20 (3H, m), 1,33-1,47 (1H, m), 1,51-1,53 (3H, m), 1,55-1,84 (5H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,83-2,97 (2H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,38 y 3,41 (3H, s), 3,70-3,85 (2H, m), 4,07-4,18 (1H, m), 7,07-7,26 (4H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 7,40-7,45 (2H, m).

Ejemplo 595

Dihidrocloruro de 1-ciclopropil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: -0,27-0,01 (1H, m), 0,43-0,46 (1H, m), 0,74 (3H, s), 0,73-0,79 (1H, m), 1,05-1,34 (1H, m), 1,34 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,81 (2H, br), 3,21-3,28 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,84 (4H, br), 4,15 (2H, br), 4,55 (2H, br), 6,93 (1H, s), 7,36 (2H, br), 7,43 (2H, br), 7,77 (1H, br), 7,97 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,38 (1H, s), 8,60 (1H,

br).

Ejemplo 596

- 5 Dihidrocloruro de 1-(2-metoxietil)-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

- 10 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,71 (3H, s), 1,35 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,80 (2H, br), 3,12 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,41 (2H, t, J=5,2 Hz), 3,83 (2H, br), 3,85-3,88 (2H, m), 4,00-4,60 (4H, m), 6,46 (1H, s), 6,23 (1H, s), 7,10-7,49 (4H, m), 7,71 (1H, br), 8,28 (1H, br), 8,56 (1H, br).

15 Ejemplo 597

7-{N-(Benzo[1,3]dioxol-4-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]aminometil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

- 20 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 135,9°C a 137,5°C

25 Ejemplo 598

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{N-[3-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-ilmetil)encilamino]metil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

- 30 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados. Amorfo blanco.

- 35 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,77-2,83 (2H, m), 2,97-3,02 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,76-3,83 (5H, m), 4,10-4,18 (1H, m), 5,17 (2H, s), 6,86 (1H, d, J=8,2 Hz), 6,97 (1H, dt, J=1,0 y 7,4 Hz), 7,07-7,14 (2H, m), 7,17-7,29 (7H, m).

Ejemplo 599

- 40 1-Etil-7-((N-(1H-indol-7-ilmetil)-H-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

- 45 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,65 (3H, s), 1,08 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,47 (3H, s), 2,48 (3H, d, J=1,0 Hz), 2,86 (2H, t, J=5,1 Hz), 3,13 (3H, s), 3,41 (2H, s), 3,61-3,72 (1H, m), 3,91-4,17 (3H, m), 4,22-9,35 (1H, m), 4,35-4,43 (1H, m), 6,24 (1H, dd, J=0,62, 7,4 Hz), 6,97 (1H, dd, J=2,0, 3,0 Hz), 6,67 (1H, d, J=0,84 Hz), 6,73-6,84 (3H, m), 6,89 (1H, d, J=1,4 Hz), (2H, m), 7,17 (1H, t, J=2,8 Hz), 7,52-7,59 (1H, m), 10,51 (1H, s).

50 Ejemplo 600

7-{N-Benzo[1,3]dioxol-5-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]aminometil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

- 55 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 179,7°C a 181,8°C

60 Ejemplo 601

1-Etil-7-((N-(1H-indol-6-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,9]diazepín-2,4-diona

- 65 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Amorfo blanco.

5 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,76 (3H, s), 1,15 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,50 (3H, s), 2,44 (3H, d, J=1,0 Hz), 2,86 (2H, dt, J=2,4, 5,9 Hz), 3,31 (3H, s), 3,62-3,83 (5H, m), 3,98-4,18 (3H, m), 6,40 (1H, dd, J=0,70, 7,3 Hz), 6,48 (1H, t, J=0,88 Hz), 6,50-6,54 (1H, m), 6,95-7,11 (4H, m), 7,15 (1H, bs), 7,19 (1H, dd, J=2,5, 3,1 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,10 (1H, bs).

Ejemplo 602

10 7-{N-(1H-Benzoimidazol-5-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Amorfo blanco.

15 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,76 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,51 (3H, s), 2,43 (3H, d, J=0,68 Hz), 2,80-2,92 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,62-3,88 (5H, m), 3,92-4,25 (3H, m), 6,40 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,47 (1H, s), 6,82-7,25 (5H, m), 7,26-7,92 (2H, m), 8,02 (1H, s), 9,38 (1H, bs)

Ejemplo 603

20 1-Isobutil-3,3-dimetil-8-{{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino}metil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (acetato de etilo-hexano-éter diisopropílico)
p.f.: 128°C a 130°C

Ejemplo 604

30 1-Isobutil-3,3-dimetil-8-{{N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino}metil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.
p.f.: 206°C a 208°C

Ejemplo 605

40 1-Isobutil-8-{{N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil}-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos rosa pálido (acetato de etilo-hexano-éter diisopropílico).
p.f.: 155°C a 159°C

Ejemplo 606

50 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{{N-(3-metilimidazo[1,5-a]piridín-1-il-metil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

55 p.f.: 104,1°C a 109,4°C

Ejemplo 607

60 1-Ciclopropil-3,3-dimetil-8-{{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino}metil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos de color marfil (acetato de etilo-hexano-éter diisopropílico).
p.f.: 153°C a 155°C

Ejemplo 608

1-Ciclopropil-3,3-dimetil-8-[[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos de color marfil (éter).

p.f.: 207°C a 210°C

Ejemplo 609

1-Ciclopropil-8-[[N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino]metil]-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

p.f.: 139°C a 141°C

Ejemplo 610

1-Isobutil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][2,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos de color marfil (éter).

p.f.: 151°C a 152°C

Ejemplo 611

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)metil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 126,9°C a 132,6°C

Ejemplo 612

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(3-pirazol-1-ilbencil)amino]metil]-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Amorfo blanco.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,78 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,51 (3H, s), 2,44 (3H, d, J=1,0 Hz), 2,86 (2H, dt, J=1,8, 5,8 Hz), 3,30 (3H, s), 3,63-3,84 (5H, m), 3,98-4,23 (3H, m), 6,37 (1H, dd, J=0,68, 7,3 Hz), 6,49 (1H, t, J=0,88 Hz), 6,95 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,03-7,15 (3H, m), 7,16-7,26 (4H, m), 7,32 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,32-7,37 (1H, m), 7,83 (1H, t, J=1,1 Hz)

Ejemplo 613

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-pirazol-1-ilbencil)amino]metil]-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos-amarillo pálido.

p.f.: 123°C a 130°C.

Ejemplo 614

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]pirazín-2-ilmetilamino)metil)-1,5-

dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

5 p.f.: 128,7°C a 130,7°C.

Ejemplo 615

10 1-Etil-7-((N-(imidazo[1,2-a]piridín-2-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

15 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,76 (3H, s), 1,15 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,50 (3H, s), 2,43 (3H, d, J=0,72 Hz), 2,91 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,32 (3H, s), 3,69-3,85 (3H, m), 3,85-3,95 (2H, m), 3,95-4,22 (3H, m), 6,43 (1H, dd, J=0,68, 7,3 Hz), 6,48 (1H, s), 6,76 (1H, dt, J=1,1, 6,8 Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,12-7,23 (3H, m), 7,32 (1H, s), 7,53 (1H, q, J=3,2 Hz), 7,95 (1H, td, J=1,1, 6,8 Hz)

Ejemplo 616

20 7-[[N-(1-Bencil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-7-ilmetil)-N-metilamino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25 Se disolvió 7-[[N-(1-bencil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolín-7-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (247 mg) en DMF (2 ml) y se enfrió a 0°C en un baño de agua helada. Se añadió a lo anterior hidruro sódico (al 60% en aceite, 13,56 mg) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. Se añadió a lo anterior yoduro de metilo (73,5 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano:metanol=10:1). El producto purificado se condensó a sequedad bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (169 mg) en forma de un amorfo blanco.

35 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,75-2,8 (2H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,40-3,44 (4H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,07-4,19 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,92-6,96 (2H, m), 7,07-7,14 (3H, m), 7,17-7,31 (6H, m)

Ejemplo 617

40 1-Etil-7-((N-(2-hidroxibencil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 166°C a 170°C.

Ejemplo 618

50 1-Isobutil-8-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (acetato de etilo-hexanos).

p.f.: 96°C a 100°C.

Ejemplo 619

60 1-Ciclopropilmetil-8-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (acetato de etilo-hexano).

p.f.: 95°C a 99°C.

Ejemplo 620

5 2-((N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)benzonitrilo

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

10

p.f.: 156,7°C a 158,6°C.

Ejemplo 621

15 4-((N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)benzaldehído

Se añadió una solución de ácido clorhídrico 2 N (5 ml) a una solución en THF (5 ml) de 7-((N-(4-dietoximetilbencil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (0,52 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió solución de hidróxido sódico 2 N (5 ml) a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo). El producto purificado se condensó bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a partir de acetato de etilo y éter y se secó, proporcionando el compuesto del título (0,35 g) en forma de unos polvos blancos.

25

p.f.: 153°C a 155°C.

Ejemplo 622

30 1-Etil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-oxo-2H-quinolín-1-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

35

p.f.: 152°C a 153°C.

Ejemplo 623

40 1-Etil-7-((N-(6-metoxi-2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-oxo-2H-quinolín-1-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

45

p.f.: 143°C a 144°C.

Ejemplo 624

50 1-Etil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

55

p.f.: 112°C a 114°C.

Ejemplo 625

60 1,3,3-Trimetil-8-[[N-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metil-piridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos de color marfil (éter).

65

p.f.: 117°C a 122°C.

Ejemplo 626

5 1,3,3-Trimetil-8-({N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metil-piridín-3-ilmetil)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

10

p.f.: 154°C a 157°C.

Ejemplo 627

15 1-Etil-3,3-dimetil-8-([N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metil-piridín-3-ilmetil)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

20

p.f.: 108°C a 114°C.

Ejemplo 628

25 1-Etil-3,3-dimetil-8-([N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

30

p.f.: 177°C a 179°C.

Ejemplo 629

35 1-Etil-7-({N-(6-metoxi-2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

40

p.f.: 155°C a 156°C.

Ejemplo 630

45 1,3,3-Trimetil-7-([N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metil-piridín-3-ilmetil)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

50

p.f.: 176°C a 178°C.

Ejemplo 631

55 1,3,3-Trimetil-7-([N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metil-piridín-3-ilmetil)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos de color rosa pálido (éter).

60

p.f.: 142°C a 144°C.

Ejemplo 632

65 1-Etil-3,3-dimetil-7-([N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metil-piridín-3-ilmetil)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

5 p.f.: 213°C a 215°C.

Ejemplo 633

10 1-Etil-3,3-dimetil-7-[[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metil-piridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter).

15 p.f.: 197°C a 199°C.

Ejemplo 634

20 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(piridazín-4-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

25 p.f.: 137°C a 141°C.

Ejemplo 635

30 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({[N-(1-metil-1H-indazol-3-il)metil]-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

35 p.f.: 96°C a 102°C.

Ejemplo 636

40 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(7-metil-2H-indazol-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

45 p.f.: 111°C a 118°C.

Ejemplo 637

50 Dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino}propil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

55 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,04 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 2,62-4,68 (20H, m), 6,69-8,75 (12H, m)

Ejemplo 638

60 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}propil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

65 p.f.: 150,9°C a 154,7°C.

Ejemplo 639

5 Trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-(2-piridín-3-iletíl)amino]propil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,72 (3H, s), 1,04 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,33 (3H, s), 2,09-3,79 (18H, m), 4,65 (2H, br-s), 7,22 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,33 (1H, s), 7,43 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,83 (1H, t, J=6,6 Hz), 7,93-7,97 (1H, m), 8,44 (1H, d, J=7,5 Hz), 8,76-8,80 (3H, m), 8,90 (1H, s)

Ejemplo 640

15 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino}propil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

20 p.f.: 106,4°C a 114,6°C.

Ejemplo 641

25 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino}metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

30 p.f.: 128,2°C a 130,9°C.

Ejemplo 642

35 1-Etil-7-({N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter)

40 p.f.: 171°C a 173°C.

Ejemplo 643

45 1-Etil-7-({N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter)

50 p.f.: 168°C a 170°C.

Ejemplo 644

55 8-({N-(2-Metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-1,3,3-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter)

60 p.f.: 179°C a 182°C.

Ejemplo 645

65 8-({N-(2-Metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-1,3,3-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter)

5 p.f.: 123°C a 134°C.

Ejemplo 646

10 5-Ciclopropilmetil-1-(2-metoxietil)-3,3-dimetil-7-[[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter)

15 p.f.: 159°C a 160°C.

Ejemplo 647

20 5-Ciclopropilmetil-1-(2-metoxietil)-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter)

25 p.f.: 131°C a 135°C.

Ejemplo 648

30 7-[2-(4-Clorofenil)pirrolidín-1-ilmetil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados.

35 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 y 0,80 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,65-1,98 (3H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3,05-3,17 (2H, m), 3,35-3,45 (4H, m), 3,70-3,83 (2H, m), 4,08-4,18 (1H, m), 7,06-7,23 (3H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,34-7,38 (2H, m)

Ejemplo 649

40 7-(3-Bencilpiperidín-1-ilmetil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados.

45 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,77 y 0,79 (3H, s), 0,97-2,10 (5H, m), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,45-2,55 (2H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,35 y 3,40 (3H, s), 3,41-3,60 (4H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 7,08-7,26 (8H, m)

Ejemplo 650

50 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-fenilazetidín-1-ilmetil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados.

55 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,70 y 0,71 (3H, s), 1,10-1,15 (3H, m), 1,50 (3H, s), 2,10-2,20 (1H, m), 2,32-2,40 (1H, m), 2,90-3,01 (1H, m), 3,26 y 3,32 (3H, s), 3,41-3,46 (1H, m), 3,58-3,78 (3H, m), 4,07-4,17 (2H, m), 7,07-7,21 (4H, m), 7,22-7,28 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m)

Ejemplo 651

60 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(6-metil-3',4',5',6'-tetrahydro-2'H-[2,3']bipiridinil-1'-ilmetil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,81 y 0,82 (3H, s), 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 1,54-1,83 (3H, m), 1,95-2,02 (H, m), 2,03-2,14 (1H, m), 2,18-2,26 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,81-2,90 (1H, m), 2,95-3,10 (2H, m), 3,41 y 3,42 (3H, s), 3,50-3,60 (2H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,08-4,17 (1H, m), 6,95-6,98 (2H, m), 7,21-7,24 (3H, m), 7,45-7,50 (1H, m)

5 Ejemplo 652

7-(2-Bencilpirrolidín-1-ilmetil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 1,53-1,83 (4H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 2,68-2,76 (1H, m), 2,88-3,06 (2H, m), 3,26-3,35 (1H, m), 3,42 y 3,43 (3H, s), 3,75-3,85 (1H, m), 4,03-4,20 (2H, m), 7,17-7,30 (8H, m)

15 Ejemplo 653

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[(2-fenoxipiridín-3-ilamino)metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados. Amorfo blanco.

25 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,75-3,85 (1H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 4,45 (2H, d, J=5,8 Hz), 4,89 (1H, t, J=5,8 Hz), 6,80 (1H, dd, J=1,7 y 7,8 Hz), 6,85 (1H, dd, J=4,8 y 7,8 Hz), 7,13-7,23 (3H, m), 7,24-7,34 (3H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,51 (1H, dd, J=1,7 y 4,8 Hz)

Ejemplo 654

7-[(1-Bencil-1H-pirazol-4-ilamino)metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

30 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados. Amorfo marrón pálido.

35 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,51 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,75-3,82 (1H, m), 4,08-4,15 (1H, m), 4,17 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,85 (1H, d, J=0,8 Hz), 7,15-7,20 (3H, m), 7,21-7,35 (6H, m)

Ejemplo 655

7-[(3-Benciloxipirazín-2-ilamino)metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados.

45 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,75-3,83 (1H, m), 4,07-4,15 (1H, m), 4,68 (2H, d, J=6,1 Hz), 5,41 (2H, s), 5,46 (1H, t, J=6,1 Hz), 7,20-7,25 (3H, m), 7,35-7,43 (4H, m), 7,44-7,47 (2H, m), 7,61 (1H, d, J=3,2 Hz)

Ejemplo 656

50 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-fenetilpiperidín-1-ilmetil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados.

55 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 y 0,83 (3H, s), 0,90-1,00 (1H, m), 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,50-1,75 (6H, m), 1,53 (3H, s), 1,80-1,88 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,71-2,84 (2H, m), 3,40 y 3,41 (3H, s), 3,45-3,52 (2H, m); 3,75-3,85 (1H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 7,10-7,30 (8H, m)

Ejemplo 657

60 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[(4-fenoximetiltiazol-2-ilamino)metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados. Amorfo blanco.

65 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,76-3,85 (1H, m), 4,09-4,19

(1H, m), 4,53 (2H, d, J=5,0 Hz), 5,04 (2H, s), 5,69 (1H, brs), 6,54 (1H, s), 6,95-7,00 (3H, m), 7,23-7,32 (5H, m)

Ejemplo 658

5 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[2-(4-trifluorometilfenil)pirrolidín-1-ilmetil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados.

10 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 y 0,80 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,52 (3H, s), 1,68-2,00 (3H, m), 2,20-2,32 (2H, m), 3,10-3,23 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,47-3,51 (1H, m), 3,70-3,82 (2H, m), 4,09-4,16 (1H, m), 7,07-7,23 (3H, m), 7,53-7,62 (4H, m)

Ejemplo 659

15 7-[2-(2-Clorofenil)pirrolidín-1-ilmetil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados.

20 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 y 0,80 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,55-1,70 (1H, m), 1,75-1,95 (2H, m), 2,28-2,45 (2H, m), 3,12-3,18 (1H, m), 3,25-3,30 (1H, m), 3,39 y 3,40 (3H, s), 3,71-3,85 (2H, m), 3,92-4,00 (1H, m), 4,09-4,20 (1H, m), 7,11-7,22 (4H, m), 7,24-7,34 (2H, m), 7,73-7,78 (1H, m)

Ejemplo 660

25 7-[2-(3-Clorofenil)pirrolidín-1-ilmetil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

30 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,14-1,19 (3H, m), 1,52 (3H, s), 1,65-2,00 (3H, m), 2,17-2,31 (2H, m), 3,06-3,22 (2H, m), 3,35-3,44 (4H, m), 3,73-3,81 (2H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 7,06-7,30 (6H, m), 7,43-7,47 (1H, m)

Ejemplo 661

35 5-Ciclopropilmetil-1-(2-metoxietil)-3,3-dimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter diisopropílico)

p.f.: 127°C a 128°C

Ejemplo 662

45 1-Ciclopropilmetil-5-(2-metoxietil)-3,3-dimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter)

p.f.: 131°C

Ejemplo 663

55 1-Ciclopropilmetil-5-(2-metoxietil)-3,3-dimetil-7-[[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (éter)

p.f.: 146°C a 148°C

Ejemplo 664

1-Ciclopropilmetil-5-(2-metoxietil)-7-((H-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

Polvos blancos (éter)

p.f.: 128°C a 129°C

Ejemplo 665

3-((N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)piridín-2-ilmetil-éster de ácido acético

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,78 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,51 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,43 (1H, d, J=0,96 Hz), 2,84 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,35 (3H, s), 3,66-3,80 (5H, m), 4,02-4,15 (3H, m), 5,16 (2H, s), 6,40 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,50 (1H, br), 6,88 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,07-7,19 (4H, m), 7,58 (1H, dd, J=7,8, 1,6 Hz), 8,46 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz)

Ejemplo 666

1-Etil-7-((N-(2-hidroximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Se añadió carbonato potásico (2,0 g) a una solución en metanol (30 ml) de acetato de (3-(((1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)metil)(2-(2-metil-4-oxofuro[3,2-c]piridín-5(4H)-il)etil)amino)metil)piridín-2-il)metilo (3,0 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla resultante se filtró y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (metanol:acetato de etilo=0:100→1:9), proporcionando el compuesto del título en forma de polvos de color marfil (1,95 g).

p.f.: 186°C a 188°C.

Ejemplo 667

5-Ciclopropilmetil-1-ciclopropilmetil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos (acetato de etilo-hexano)

p.f. 121°C a 122°C

Ejemplo 668

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]propil}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f. 134,7°C a 134,8°C.

Ejemplo 669

3-((N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)piridín-2-carbaldehído

Se añadió ácido 2-yodóxibenzoico (IBX, 0,235 g) a la suspensión de dimetilsulfóxido (10 ml) de 1-etil-7-((N-((2-(hidroximetil)piridín-3-il)metil)-N-(2-(2-metil-4-oxofuro[3,2-c]piridín-5(4H)-il)etil)amino)metil)-3,3,5-trimetil-1H-benzo[b][1,4]diazepín-2,4(3H,5H)-diona (0,48 g) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla resultante y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica agrupada se concentró bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo:hexanos=50:50→100:0). El producto purificado se recristalizó a partir de éter, proporcionando el compuesto del título en forma de polvos de color marfil (0,29 g).

p.f.: 147°C a 149°C.

Ejemplo 670

5 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-7-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10 Se añadió ácido trifluoroacético (43,2 mg) a una solución en diclorometano (5 ml) de terc-butil-éster de ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-7-ilmetil)carbámico (208 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con diclorometano, y se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (148 mg) en forma de un amorfo blanco.

15 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,62-2,67 (2H, m), 2,86-2,93 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,75-3,86 (5H, m), 4,10-4,17 (1H, m), 6,97-7,02 (2H, m), 7,12-7,15 (1H, m), 7,22-7,29 (3H, m)

Ejemplo 671

20 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((2-oxo-1-piridín-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-7-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 670 utilizando materiales de partida apropiados.

25 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,75-2,81 (2H, m), 2,95-3,02 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,69-3,73 (4H, m), 3,75-3,83 (1H, m), 4,09-4,16 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,78 (1H, brs), 6,96 (1H, dd, J=1,2 y 7,6 Hz), 7,08 (1H, dd, J=1,9 y 8,4 Hz), 7,11-7,18 (4H, m), 7,23 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,50-8,53 (2H, m)

Ejemplo 672

30 7-((N-(3-Aminopiridín-2-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos de color marfil.

p.f.: 217°C a 218°C.

Ejemplo 673

40 7-((N-(3-Aminopiridín-2-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 188°C a 192°C.

Ejemplo 674

50 7-((N-(2-Dietoximetilbencil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

p.f.: 138°C a 139°C.

Ejemplo 675

60 2-((N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)benzaldehído.

65 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 621 utilizando materiales de partida apropiados.

p.f.: 157°C a 158°C.

Ejemplo 676

5 Dihidrocloruro de 1-ciclopropilmetil-5-(2-metoxietil)-7-({N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

10 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,00 (2H, br), 0,21-0,23 (2H, m), 0,61 (3H, s), 0,75 (1H, br), 1,26 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,68 (2H, br), 3,24 (3H, s), 3,12-3,80 (6H, m), 3,90-4,20 (6H, m), 4,50 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,55 (1H, br), 7,20 (1H, br), 7,25-7,50 (3H, m), 7,60 (1H, br), 8,20 (1H, br), 8,48 (1H, s)

15 Ejemplo 677

Dihidrocloruro de 5-ciclopropilmetil-1-ciclopropilmetil-7-({N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

25 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: -0,09-0,05 (3H, m), 0,12-0,23 (2H, m), 0,35-0,46 (1H, m), 0,63-0,80 (2H, m), 0,72 (3H, s), 1,06-1,13 (1H, m), 1,33 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,81 (2H, br), 3,20 (1H, br), 3,34 (3H, s), 3,37-3,45 (2H, m), 3,80 (2H, br), 4,15-4,20 (3H, m), 4,67 (3H, br), 6,49 (1H, br), 6,66 (1H, br), 7,13-7,60 (4H, m), 7,77-7,80 (1H, m), 8,42 (1H, br), 8,63 (1H, br)

Ejemplo 678

30 7-({N-(3-Dietoximetilbencil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

35 p.f.: 112°C a 114°C.

Ejemplo 679

40 3-({N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)benzaldehído

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 621 utilizando materiales de partida apropiados.

45 p.f.: 79°C a 84°C.

Ejemplo 680

50 1-Etil-7-({N-(2-hidroximetilbencil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55 Se añadió borohidruro sódico (47 mg) a una solución en metanol (10 ml) de 2-({N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)benzaldehído (0,59 g) y la mezcla se agitó durante 3 horas a 0°C. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se condensó bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo-éter, proporcionando el compuesto del título (0,42 g) en forma de unos polvos blancos-marrón pálido.

60 p.f.: 159°C a 161°C.

Ejemplo 681

65 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[4-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-ilmetil)bencilamino]-metil]-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

5 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,76-2,81 (2H, m), 2,95-3,02 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,74-3,83 (5H, m), 4,10-4,18 (1H, m), 5,17 (2H, s), 6,85-6,90 (1H, m), 6,96-7,00 (1H, m), 7,07-7,13 (1H, m), 7,15-7,35 (8H, m)

Ejemplo 682

10 Dihidrocloruro de 5-ciclopropilmetil-1-(2-metoxietil)-7-({N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

15 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,03-0,10 (2H, m), 0,25-0,29 (2H, m), 0,66 (3H, s), 0,77-0,85 (1H, m), 1,30 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,95-3,15 (2H, m), 3,07 (3H, s), 3,10-3,42 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,50-3,57 (1H, m), 3,87 (2H, br), 3,97-4,09 (1H, m), 4,33 (4H, br), 4,77 (2H, br), 6,48 (1H, s), 6,64 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,47 (2H, br), 7,57-7,60 (1H, m), 7,79-7,82 (2H, m), 8,66-8,67 (2H, m)

Ejemplo 683

25 Dihidrocloruro de 5-ciclopropilmetil-1-ciclopropilmetil-7-([N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

30 RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: -0,09-0,03 (3H, m), 0,15-0,27 (2H, m), 0,37-0,44 (1H, m), 0,72 (3H, s), 0,65-0,76 (2H, m), 1,06-1,10 (1H, m), 1,33 (3H, s), 2,43 (3H, br), 2,49 (3H, br), 2,79 (2H, br), 3,17-3,22 (1H, m), 3,38-3,49 (1H, m), 3,77 (2H, br), 3,81 (2H, br), 4,14 (2H, br), 4,16-4,22 (1H, m), 6,45 (1H, s), 6,62 (1H, d, J=7,0 Hz), 7,26 (1H, br), 7,36 (1H, br), 1,45-7,48 (2H, m), 7,68-7,72 (1H, m), 8,29 (1H, br), 8,56 (1H, br)

Ejemplo 684

35 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-morfolín-4-ilmetilbencil)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40 Se añadieron morfolina (0,06 ml) y ácido acético (0,1 ml) a una solución en 1,2-dicloroetano (7 ml) de 2-({N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)benzaldehído (0,35 g) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro sódico (0,20 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua al líquido de reacción, seguido de la extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice-NH (acetato de etilo:hexano=3:2). El producto purificado se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (0,30 g) en forma de un sólido amorfo blanco.

50 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,78 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,51 (3H, s), 2,28-2,38 (4H, m), 2,43 (3H, d, J=1,0 Hz), 2,83 (2H, t, J=6,1 Hz), 3,32 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,56-3,88 (9H, m), 3,96-4,07 (2H, m), 4,07-4,18 (1H, m), 6,40 (1H, dd, J=0,64, 7,4 Hz), 6,48 (1H, d, J=0,88 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,08 (2H, d, J=0,96 Hz), 7,12-7,20 (3H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J=2,1, 7,0 Hz)

Ejemplo 685

55 1-Etil-7-({N-(3-hidroximetilbencil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 680 utilizando materiales de partida apropiados.

60 p.f.: 170°C a 172°C.

Ejemplo 686

65 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(3-morfolín-4-ilmetilbencil)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

RMN-¹H (CDCl₃), 0,77 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,51 (3H, s), 2,37-2,46 (4H, m), 2,43 (3H, d, J=0,96 Hz), 2,82 (2H, dt, J=2,3, 5,8 Hz), 3,31 (3H, s), 3,41 (2H, s), 3,59-3,82 (9H, m), 3,96-4,19 (3H, m), 6,44 (1H, dd, J=0,70, 7,4 Hz), 6,48 (1H, t, J=0,9 Hz), 6,97-7,09 (3H, m), 7,11-7,26 (5H, m)

5

Ejemplo 687

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-(2-oxo-1-piridín-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolín-1-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 670 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,75-2,81 (2H, m), 2,95-3,01 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,70-3,73 (4H, m), 3,74-3,84 (1H, m), 4,08-4,14 (1H, m), 5,30 (2H, s), 6,95 (1H, dd, J=1,3 y 7,6 Hz), 7,05 (1H, brs), 7,11-7,25 (6H, m), 7,60 (1H, dt, J=1,8 y 7,7 Hz), 8,50-8,55 (1H, m)

15

Ejemplo 688

20 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-(2-oxo-1-piridín-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-7-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 670 utilizando materiales de partida apropiados.

25

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,75-2,80 (2H, m), 2,94-2,99 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,70-3,73 (4H, m), 3,75-3,84 (1H, m), 4,08-4,18 (1H, m), 5,22 (2H, s), 6,91 (1H, brs), 6,96 (1H, dd, J=1,2 y 7,6 Hz), 7,10-7,18 (3H, m), 7,20-7,24 (2H, m), 7,55 (1H, dt, J=2,2 y 7,8 Hz), 8,47 (1H, dd, J=1,6 y 4,8 Hz), 8,56 (1H, d, J=1,8 Hz)

30

Ejemplo 689

35 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-metil-N-[3-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-ilmetil)encil]amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 616 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,15-1,21 (3H, m), 1,53 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,76-2,81 (2H, m), 2,95-3,01 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,47-3,54 (4H, m), 3,75-3,82 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 5,18 (2H, s), 6,86 (1H, dd, J=0,8 y 8,1 Hz), 6,95 (1H, dt, J=1,0 y 7,4 Hz), 7,04-7,12 (2H, m), 7,15-7,30 (7H, m)

40

Ejemplo 690

45 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-metil-N-[4-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-ilmetil)-encil]amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 616 utilizando materiales de partida apropiados.

50

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,76-2,81 (2H, m), 2,95-3,01 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,48-3,52 (4H, m), 3,75-3,82 (1H, m), 4,08-4,17 (1H, m), 5,17 (2H, s), 6,85-6,90 (1H, m), 6,95-7,00 (1H, m), 7,06-7,13 (1H, m), 7,15-7,33 (8H, m)

55

Ejemplo 691

Trihidrocloruro de 7-((N-(2-dimetilaminometilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60 A la suspensión en 1,2-dicloroetano (5 ml) de 3-(((N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)metil)-N-(2-(2-metil-4-oxofuro[3,2-c]piridín-5(4H)-il)etil)amino)metil)picolinaldehído (205 mg), cloruro de dimetilamonio (59 mg) y trietilamina (0,10 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (114 mg) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla se concentró bajo presión reducida y después el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (metanol:acetato de etilo=1:9→50:50). El producto purificado se disolvió en acetato de etilo (aproximadamente 5 ml) y después se añadió HCl 4 M/acetato de etilo a la mezcla. El precipitado se recogió y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de

65

polvos marrón pálido (114 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,06 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,34 (3H, s), 2,40 (3H, br), 2,89 (6H, s), 3,15-3,44 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,70-4,05 (10H, m), 6,55 (1H, s), 6,73 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,20-8,00 (5H, m), 8,26 (1H, br), 8,64 (1H, br)

Ejemplo 692

Trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-((N-(2-metilaminometilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

A una solución en metanol (5 ml) de 3-((N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)piridín-2-carbaldehído (243 mg) se añadió una solución en THF 9,8 M de metilamina (87 µl) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se añadió NaBH₄ (16 mg) a la mezcla y después la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla resultante se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (metanol:acetato de etilo=1:9→50:50). El producto purificado se disolvió en acetato de etilo (aproximadamente 5 ml) y después se añadió a la mezcla HCl 4 M/acetato de etilo. El precipitado se recogió y se secó al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de polvos marrón pálido (18 mg).

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,06 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,34 (3H, s), 2,40 (3H, br), 2,66 (3H, s), 3,05-3,45 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,70-4,05 (10H, m), 6,56 (1H, s), 6,74 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,48 (3H, br), 7,64 (1H, d, J=6,5 Hz), 7,77 (1H, br), 8,23 (1H, br), 8,62 (1H, br), 9,32 (2H, br)

Ejemplo 693

Trihidrocloruro de 7-((N-(2-ciclopropilaminometilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 692 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,72 (3H, s), 0,70-0,74 (2H, m), 0,98 (2H, br), 1,08 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,35 (3H, s), 2,41 (3H, br), 2,75 (2H, br), 3,33 (3H, s), 3,60-3,90 (5H, m), 3,91-4,05 (1H, m), 4,20-4,70 (5H, m), 6,55 (1H, s), 6,73 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,45 (3H, br), 7,59-7,61 (2H, m), 8,15 (1H, br), 8,59 (1H, br), 9,54 (2H, br)

Ejemplo 694

Trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-pirrolidín-1-ilmetil)piridín-3-ilmetil]amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 691 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,71 (3H, s), 1,06 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,35 (3H, s), 2,00 (4H, br), 2,43 (3H, br), 2,76 (2H, br), 3,28 (7H, br), 3,75 (4H, br), 3,90-4,30 (2H, m), 4,55 (4H, br), 6,52 (1H, br), 6,70 (1H, br), 7,25 (2H, br), 7,32 (1H, br), 7,52 (2H, br), 7,69 (1H, br), 8,47 (1H, br), 10,3 (1H, br)

Ejemplo 695

Trihidrocloruro de 1-etil-7-((N-[2-(3-hidroxipirrolidín-1-ilmetil)piridín-3-ilmetil]-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 691 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,71 (3H, s), 1,07 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,35 (3H, s), 1,95 (1H, br), 2,19 (1H, br), 2,42 (3H, br), 2,75 (2H, br), 3,10-3,60 (9H, m), 3,75 (4H, br), 3,90-4,25 (3H, m), 4,47 (2H, br), 6,52 (1H, br), 6,70 (1H, br), 7,27 (3H, br), 7,53 (2H, br), 7,69 (1H, br), 8,49 (1H, br), 10,4 (1H, br)

Ejemplo 696

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[2-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-il-metil)bencilamino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de

partida apropiados.

5 RMH-¹H (CDCI₃), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,51 (3H, s), 2,78-2,83 (2H, m), 2,99-3,04 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,74-3,81 (1H, m), 3,90-3,93 (4H, m), 4,08-4,14 (1H, m), 5,30-5,34 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J=1,0 y 7,9 Hz), 6,91-7,03 (3H, m), 7,13-7,35 (7H, m)

Ejemplo 697

10 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-oxo-2H-quinolín-1-il)-etil]amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

15 p.f.: 120°C a 121°C.

Ejemplo 698

20 7-((N-(2,6-Dimetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-oxo-2H-quinolín-1-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

25 p.f.: 159°C a 160°C.

Ejemplo 699

30 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

35 p.f.: 174°C a 175°C.

Ejemplo 700

40 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(4-metil-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)etil]-N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

45 p.f.: 163°C a 165°C.

Ejemplo 701

50 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-5-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

55 p.f.: 166°C a 167°C.

Ejemplo 702

60 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(4-metil-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

65 p.f.: 174°C a 177°C.

Ejemplo 703

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((N-metil-N-[2-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-ilmetil)encil]amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 616 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 125°C a 127°C.

Ejemplo 704

1-Etil-7-((N-(6-hidroximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)-etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando 6-((terc-butildimetilsililoxi)metil)nicotinaldehído y 1-etil-3,3,5-trimetil-7-((2-(1-oxoisoquinolín-2(1H)-il)etilamino)metil)-1H-benzo[b][1,4]diazepín-2,4(3H,5H)-diona, seguido de la desprotección del grupo TBDMS con fluoruro de tetrabutilamonio.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,75 (3H, s), 1,13 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,50 (3H, s), 2,85-2,88 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,62-3,75 (5H, m), 3,96-4,02 (1H, m), 4,13 (2H, t, J=7,2 Hz), 4,65 (2H, s), 6,46 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,93 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,96-6,99 (2H, m), 7,05 (1H, dd, J=1,8, 8,4 Hz), 7,13 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,48-7,57 (3H, m), 7,66-7,71 (1H, m), 8,33 (1H, dd, J=0,6, 8,1 Hz), 8,41 (1H, d, J=1,5 Hz)

Ejemplo 705

Dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino}ppil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,71 (3H, s), 1,04 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,33 (3H, s), 1,65-2,34 (2H, m), 2,52-2,92 (6H, m), 3,25-4,82 (12H, m), 6,60-6,92 (1H, m), 7,03-7,19 (1H, m), 7,19-7,31 (1H, m), 7,31-7,41 (2H, m), 7,41-7,90 (2H, m), 8,00-8,11 (1H, m), 8,12-8,60 (2H, m)

Ejemplo 706

Dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}propil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (DMSO-d₆), δ ppm: 0,71 (3H, s), 1,04 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 1,66-2,29 (2H, m), 2,55-2,71 (2H, m), 2,71-2,92 (4H, m), 2,96-4,81 (12H, m), 6,81-7,02 (2H, m), 7,02-7,41 (4H, m), 7,41-7,69 (1H, m), 7,41-7,90 (2H, m), 8,42-8,93 (1H, m)

Ejemplo 707

7-[[2-(2,6-Dimetilpiridín-3-il)etilamino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 590 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,78-2,83 (2H, m), 2,85-2,89 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,74-3,84 (1H, m), 3,84 (2H, s), 4,09-4,19 (1H, m), 6,93 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,17-7,19 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,32 (1H, d, J=7,7 Hz)

Ejemplo 708

7-[[N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,75-3,83 (8H, m), 4,09-4,20 (1H, m), 5,94 (1H, s), 7,20-7,28 (3H, m)

5 Ejemplo 709

1-Etil-7-[[N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,74-3,85 (1H, s), 3,85 (2H, s), 3,91 (2H, s), 4,10-4,67 (1H, m), 4,67 (2H, s), 7,22-7,28 (4H, m), 7,72-7,74 (1H, m), 8,49-8,51 (1H, m)

15 Ejemplo 710

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-(3-metil-3H-imidazol-4-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,75-3,84 (1H, m), 3,80 (2H, s), 3,83 (2H, s), 4,11-4,18 (1H, m), 6,92 (1H, s), 7,20-7,23 (2H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 7,42 (1H, s)

25 Ejemplo 711

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[(1-piridín-3-iletilamino)metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

30 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,81-0,82 (3H, m), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,42-1,44 (3H, m), 1,53 (3H, s), 3,40-3,41 (3H, m), 3,62-3,70 (2H, m), 3,73-3,83 (1H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 7,14-7,19 (2H, m), 7,22-7,31 (2H, m), 7,70-7,74 (1H, m), 8,51-8,53 (1H, m), 8,58 (1H, d, J=2,0 Hz)

35

Ejemplo 712

7-[[[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 1,77 (6H, s), 2,26 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,74-3,85 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,77 (2H, s), 3,86 (2H, s), 5,96 (1H, s), 7,23-7,24 (3H, m)

45

Ejemplo 713

N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-nitrobencenosulfonamida

50 Se añadió trietilamina (0,6 ml) a una solución en diclorometano (6 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-aminometil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,9-diona (1,0 g). La mezcla se enfrió con hielo. Se añadió cloruro de 2-nitrobencenosulfonilo (0,80 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió una solución saturada de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con diclorometano.

55 La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, y se secó con sulfato de magnesio. Tras la concentración bajo presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo=1:1→1:4). El producto purificado se condensó bajo presión reducida y el residuo se recristalizó a partir de una mezcla de acetato de etilo-hexano, proporcionando el compuesto del título (1,38 g) en forma de un sólido blanco.

60

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,78 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,51 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,72-3,83 (1H, m), 4,06-4,17 (1H, m), 4,35 (2H, d, J=6,4 Hz), 5,78 (1H, d, J=6,4 Hz), 7,16-7,23 (3H, m), 7,73-7,79 (2H, m), 7,86-7,91 (1H, m), 8,12-8,15 (1H, m)

Ejemplo 714

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((5-metiloxazol-4-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,68 (2H, s), 3,72-3,86 (3H, m), 4,09-4,23 (1H, m), 7,20-7,30 (3H, m), 7,74 (1H, s)

10

Ejemplo 715

1-Etil-7-(((6-metoximetilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

15 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,74-3,85 (1H, m), 3,83 (2H, s), 3,85 (2H, s), 4,10-4,20 (1H, m), 4,58 (2H, s), 7,23-7,37 (3H, m), 7,40 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,71 (1H, dd, J=8,0, 2,1 Hz), 8,53 (1H, d, J=1,9 Hz)

20

Ejemplo 716

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metil-1-oxopiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25

A una solución en diclorometano (10 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (2,0 g) se añadió ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA, 0,89 g) a 0°C y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla resultante se cargó en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía de columna (metanol/acetato de etilo 1:9→1:1), proporcionando el compuesto del título en forma de amorfo blanco (0,46 g).

30

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,44 (3H, d, J=1,0 Hz), 2,84 (2H, t, J=6,1 Hz), 3,35 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,69-3,83 (3H, m), 4,03-4,18 (3H, m), 6,41 (1H, dd, J=7,3, 0,7 Hz), 6,51 (1H, t, J=0,9 Hz), 6,85 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,9₂₋₆,96 (1H, m), 7,09-7,11 (2H, m), 7,15-7,18 (1H, m), 7,21-7,22 (1H, m), 8,14 (1H, d, J=6,0 Hz)

35

Ejemplo 717

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(((3-metil-piridín-2-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,73-3,87 (1H, m), 3,91 (2H, s), 3,93 (2H, s), 4,08-4,23 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J=4,8, 7,6 Hz), 7,22-7,34 (3H, m), 7,41-7,47 (1H, m), 8,41 (1H, dd, J=1,1, 4,8 Hz)

45

Ejemplo 718

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-(2-metilpiridín-3-il)etilamino]metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados.

55

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82-0,83 (3H, m), 1,15-1,89 (3H, m), 1,35-1,37 (3H, m), 1,53 (3H, s), 2,52 (3H, d, J=8,0 Hz), 3,39-3,40 (3H, m), 3,66 (2H, s), 3,73-3,82 (1H, m), 4,05-4,20 (2H, m), 7,18-7,20 (3H, m), 7,23-7,24 (1H, m), 7,85 (1H, dd, J=7,8, 1,6 Hz), 8,40 (1H, d, J=4,7 Hz)

60

Ejemplo 719

7-(((2-Etoximetilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

65

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,17 (6H, t, J=7,0 Hz), 1,53 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,57 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,74-3,83 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,92 (2H, s), 4,09-4,20 (1H, m), 4,71 (2H, s), 7,22-7,28 (4H, m), 7,71 (1H, dd, J=7,7, 1,6 Hz), 8,49 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz)

5 Ejemplo 720

1-Etil-7-[[1-(2-metoximetilpiridín-3-il)etilamino]metil]-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 584 utilizando materiales de partida apropiados.

15 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82-0,83 (3H, m), 1,16 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,40 (3H, d, J=6,4 Hz), 1,52 (3H, s), 3,37-3,40 (6H, m), 3,60 (1H, d, J=13,6 Hz), 3,68 (1H, d, J=13,6 Hz), 3,72-3,82 (1H, m), 4,09-4,20 (1H, m), 4,23-4,30 (1H, m), 4,57-4,66 (2H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,27-7,32 (1H, m), 7,96-7,98 (1H, m), 8,49 (1H, dd, J=4,7, 1,7 Hz)

Ejemplo 721

20 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etilamino]metil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25 Se añadió 2-(2-aminoetil)-2H-isoquinolín-1-ona (1,0 g) a una solución en metanol (15 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-carbaldehído (1,46 g). La mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Se añadió borohidruro sódico (0,23 g) a la mezcla y ésta se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=9:1→8:2). El producto purificado se condensó bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (1,92 g) en forma de un sólido blanco.

30 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,78 (3H, s), 1,15 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,51 (3H, s), 3,01-3,11 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,71-3,81 (1H, m), 3,84 (2H, s), 4,04-4,15 (1H, m), 4,16 (2H, t, J=6,0 Hz), 6,51 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,12-7,18 (4H, m), 7,48-7,56 (2H, m), 7,63-7,70 (1H, m), 8,41 (1H, d, J=8,1 Hz)

Ejemplo 722

35 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(quinolín-5-ilaminometil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,86 (3H, s), 1,21 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,54 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,76-3,89 (1H, m), 4,09-4,22 (1H, m), 4,56 (2H, d, J=4,4 Hz), 4,70-4,88 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J=2,6, 6,1 Hz), 7,28-7,35 (3H, m), 7,38 (1H, dd, J=4,2, 8,6 Hz), 7,50-7,58 (2H, m), 8,23 (1H, dd, J=1,4, 8,6 Hz), 8,92 (1H, dd, J=1,6, 4,2 Hz).

45 Ejemplo 723

7-[[4-Cloro-piridín-3-ilmetil]amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,72-3,90 (3H, m), 3,96 (2H, s), 4,08-4,22 (1H, m), 7,22-7,27 (3H, m), 7,33 (1H, d, J=5,3 Hz), 8,44 (1H, d, J=5,3 Hz), 8,60 (1H, s)

55 Ejemplo 724

7-[[2-Cloro-piridín-3-ilmetil]amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo de la misma manera que en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,74-3,86 (1H, m), 3,86 (2H, s), 3,93 (2H, s), 4,08-4,23 (1H, m), 7,21-7,31 (4H, m), 7,80 (1H, dd, J=1,9, 7,5 Hz), 8,32 (1H, dd, J=1,9, 4,8 Hz)

Ejemplo 725

Terc-butil-éster de ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-metil-piridín-3-ilmetil)carbámico

A una solución en THF (15 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(((2-metilpiridín-3-il)metilamino)metil)-1H-benzo[b][1,4]diazepín-2,4(3H,5H)-diona (0,92 g) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,58 g) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla resultante se concentró y después se purificó mediante cromatografía de columna (acetato de etilo/hexanos 1:4→1:1→7:3), proporcionando el compuesto del título en forma de aceite incoloro (0,88 g).

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,49 (9H, s), 1,53 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,75-3,84 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, s), 4,43 (4H, br), 6,99-7,12 (3H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7,35-7,38 (1H, m), 8,39-8,41 (1H, m)

Ejemplo 726

Terc-butil-éster de ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)carbámico

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 725 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,45-1,55 (12H, m), 2,34 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,76-3,84 (1H, m), 4,09-4,16 (1H, m), 4,42 (2H, s), 4,54 (2H, s), 7,00-7,09 (2H, m), 7,24-7,27 (1H, m), 8,62 (1H, s)

Ejemplo 727

Terc-butil-éster de ácido N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)carbámico

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 725 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,49 (9H, br), 1,54 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,72 (3H, br), 3,75-3,85 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 4,35 (2H, br), 4,44 (2H, br), 5,88 (1H, s), 7,00-7,05 (2H, m), 7,24-7,27 (1H, m)

Ejemplo 728

Terc-butil-éster de ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-metil-1-oxipiridín-3-ilmetil)carbámico

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 716 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,20 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,49 (9H, s), 1,54 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,76-3,86 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 4,43 (4H, br), 6,99-7,12 (4H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 8,21-8,23 (1H, m)

Ejemplo 729

Terc-butil-éster de ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-hidroximetilpiridín-3-ilmetil)carbámico

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 666 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,13 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,49 (9H, br), 1,53 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,75-3,84 (1H, m), 4,07-4,18 (1H, m), 4,40 (4H, br), 4,62 (2H, s), 7,00-7,08 (2H, m), 7,24-7,27 (2H, m), 7,47-7,49 (1H, m), 8,47-8,49 (1H, m)

Ejemplo 730

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etilamino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 3,00-3,10 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,72-3,81

(1H, m), 3,84 (2H, s), 4,08-4,17 (1H, m), 4,21 (2H, t, J=6,0 Hz), 6,47 (1H, d, J=7,0 Hz), 6,67 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,73-7,22 (4H, m), 7,74 (1H, d, J=2,0 Hz)

Ejemplo 731

5 1-Etil-7-[[2-hidroximetilpiridín-3-ilmetil]amino]metil]-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

A una solución en etanol (20 ml) de (1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)metil((2-(hidroximetil)piridín-3-il)metil)carbamato de terc-butilo (0,82 g) se añadió HCl 5 M y la mezcla se agitó a 10 50°C durante 7 horas. La mezcla resultante se concentró y después se añadió NaOH 5M a la misma. Los materiales orgánicos se extrajeron con acetato de etilo dos veces y después se secaron sobre MgSO₄. Tras la evaporación, el residuo se purificó mediante cromatografía de columna (metanol/acetato de etilo 1:9→1:1), proporcionando el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido (0,37 g).

15 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,53 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,74-3,90 (5H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 4,80 (2H, s), 7,20-7,29 (4H, m), 7,64-7,67 (1H, m), 8,49-8,51 (1H, m)

Ejemplo 732

20 1-Etil-7-[[5-metoximetil-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil]amino]metil]-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 3 utilizando materiales de partida apropiados.

25 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3, t, J=7,0 Hz), 1,53 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,77-3,87 (5H, m), 4,11-4,18 (1H, m), 4,41 (2H, s), 6,18 (1H, s), 7,21-7,28 (3H, m)

Ejemplo 733

30 1-Isobutil-3,3-dimetil-7-[[2-metilpiridín-3-ilmetil]amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

35 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,75 (3H, s), 0,77 (3H, s), 0,98 (3H, br), 1,53 (3H, br), 1,76-1,84 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,37-3,42 (1H, m), 3,82 (2H, s), 3,85 (2H, s), 4,34-4,40 (1H, m), 7,00-7,02 (1H, m), 7,10-7,14 (1H, m), 7,20-7,23 (1H, m), 7,24-7,27 (1H, m), 7,62 (1H, br), 7,62-7,64 (1H, m), 8,41 (1H, dd, J=4,9, 1,7 Hz)

Ejemplo 734

40 1-Isobutil-7-[[2-metoximetilpiridín-3-ilmetil]amino]metil]-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

45 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,74 (3H, s), 0,76 (3H, s), 0,98 (3H, br), 1,53 (3H, br), 1,74-1,85 (1H, m), 3,39-3,42 (1H, m), 3,40 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,90 (2H, s), 4,34-4,39 (1H, m), 7,01-7,02 (1H, m), 7,18-7,21 (1H, m), 7,23-7,27 (2H, m), 7,68 (1H, br), 7,74 (1H, dd, J=7,7, 1,6 Hz), 8,50 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz)

Ejemplo 735

50 1-(2-Metoxietil)-3,3-dimetil-7-[[2-metilpiridín-3-ilmetil]amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

60 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 1,01 (3H, br), 1,53 (3H, br), 2,56 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,49 (1H, br), 3,60 (1H, br), 3,81 (2H, s), 3,84 (2H, s), 3,98 (1H, br), 4,11 (1H, br), 7,00 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,12 (1H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 7,22 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,64 (1H, dd, J=7,6, 1,5 Hz), 7,92 (1H, br), 8,41 (1H, dd, J=4,9, 1,5 Hz)

Ejemplo 736

65 1-(2-Metoxietil)-7-[[2-metoximetilpiridín-3-ilmetil]amino]metil]-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida

apropiados.

5 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 1,01 (3H, br), 1,53 (3H, br), 3,34 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,59 (1H, br), 3,72 (1H, br), 3,81 (2H, s), 3,89 (2H, s), 3,98 (1H, br), 4,10 (1H, br), 4,67 (2H, s), 6,98-7,00 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J=8,4, 1,9 Hz), 7,24-7,27 (1H, m), 7,57 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,66 (1H, br), 7,73 (1H, dd, J=7,7, 1,6 Hz), 8,50 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz)

Ejemplo 737

10 1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-7-[[2-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

15 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,18 (2H, br), 0,41 (2H, d, J=8,0 Hz), 0,96-1,07 (4H, m), 1,54 (3H, br), 3,65 (1H, br), 3,82 (2H, s), 3,85 (2H, s), 4,11 (1H, br), 7,03 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,12 (1H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 7,21 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,32 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,63 (1H, dd, J=7,6, 1,6 Hz), 7,84 (1H, br), 8,41 (1H, dd, J=4,9, 1,6 Hz)

Ejemplo 738

20 1-Ciclopropilmetil-7-[[2-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

25 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,19 (2H, br), 0,40 (2H, d, J=8,1 Hz), 0,97-1,07 (4H, m), 1,54 (3H, br), 3,41 (3H, s), 3,66 (1H, br), 3,82 (2H, s), 3,90 (2H, s), 4,10 (1H, br), 4,67 (2H, s), 7,04 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,20 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,23-7,26 (1H, m), 7,32 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,74 (1H, dd, J=7,7, 1,6 Hz), 8,07 (1H, br), 8,50 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz)

Ejemplo 739

30 1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-7-[[2-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

40 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,40 (2H, br), 1,00 (2H, br), 1,54 (6H, br), 2,56 (3H, s), 3,16-3,22 (1H, m), 3,82 (2H, s), 3,85 (2H, s), 6,99 (1H, br), 7,12 (1H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 7,23 (1H, dd, J=8,4, 1,9 Hz), 7,34 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,64 (1H, dd, J=7,6, 1,6 Hz), 8,13 (1H, br), 8,41 (1H, dd, J=4,9, 1,6 Hz)

Ejemplo 740

45 1-Ciclopropilmetil-7-[[2-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

50 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,40 (2H, br), 1,00 (2H, br), 1,54 (6H, br), 3,16-3,21 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,90 (2H, s), 4,67 (2H, s), 6,96 (1H, br), 7,21 (1H, dd, J=8,4, 1,9 Hz), 7,24-7,26 (1H, m), 7,34 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,60 (1H, br), 7,74 (1H, dd, J=7,7, 1,6 Hz), 8,50 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz)

Ejemplo 741

55 N-[3-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)propil]-2-nitro-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]bencenosulfonamida

60 Se añadió tributil-fosfina (1,2 ml) y 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (1,17 g) a una solución en tolueno (100 ml) de 2-nitro-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]bencenosulfonamida (1,39 g) y 1-etil-7-(3-hidroxi-propil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (0,94 g). La mezcla se agitó durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:hexano=1:1→1:0). El producto purificado se condensó bajo presión reducida, produciendo el compuesto del título (0,54 g) en forma de un amorfo blanco.

65 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,91-2,01 (2H, m), 2,61 (2H, t, J=7,7 Hz),

3,31-3,51 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,70 (2H, t, J=6,7 Hz), 3,72-3,81 (1H, m), 4,09-4,17 (1H, m), 4,22 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,45 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,94 (1H, dd, J=8,4 y 1,9 Hz), 7,02 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,12-7,16 (2H, m), 7,46-7,66 (6H, m), 7,90-7,94 (1H, m), 8,34 (1H, d, J=7,5 Hz)

5 Ejemplo 742

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etilamino]propil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10 Se añadieron hidróxido de litio (3,2 g) y ácido tioglicólico (2,4 ml) a una solución en DMF (27,4 ml) de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)propil]-2-nitro-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]bencenosulfonamida (4,56 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se condensó bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo, seguido de la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y solución salina saturada, se secó con sulfato de magnesio y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=10:1). El producto purificado se condensó bajo presión reducida, produciendo el compuesto del título (2,24 g) en forma de un aceite amarillo.

20 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,77-1,88 (2H, m), 2,64-2,72 (4H, m), 3,04 (2H, t, J=6,3 Hz), 3,38 (3H, s), 3,69-3,80 (1H, m), 4,08-4,17 (3H, m), 6,51 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,00-7,03 (2H, m), 7,11-7,17 (2H, m), 7,46-7,53 (2H, m), 7,61-7,66 (1H, m), 8,42 (1H, dd, J=8,0 y 0,6 Hz)

Ejemplo 743

25 1-Ciclopropilmetil-7-[(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)amino]metil}-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

30 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,12-0,19 (1H, m), 0,60-0,67 (1H, m), 0,75-0,83 (1H, m), 0,85 (3H, s), 1,24-1,28 (1H, m), 1,52 (3H, s), 3,15-3,21 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,91 (2H, s), 4,67 (2H, s), 7,19-7,20 (1H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,33 (1H, d, J=4,3 Hz), 7,73 (1H, dd, J=7,7, 1,6 Hz), 8,50 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz)

Ejemplo 744

35 1-Isobutil-7-[(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)amino]metil}-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

40 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,70 (3H, d, J=6,7 Hz), 0,75 (3H, d, J=6,7 Hz), 0,81 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,75-1,86 (1H, m), 3,31 (1H, dd, J=13,6, 6,4 Hz), 3,85 (2H, s), 3,91 (2H, s), 4,37 (1H, dd, J=13,6, 8,6 Hz), 4,67 (2H, s), 7,23-7,26 (4H, m), 7,72 (1H, dd, J=7,7, 1,6 Hz), 8,50 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz)

45 Ejemplo 745

1-(2-Metoxietil)-3,3,5-trimetil-7-[(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

55 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,85 (3H, s), 1,53 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,53-3,58 (1H, m), 3,69 (1H, ddd, J=10,3, 7,1, 4,4 Hz), 3,82 (2H, s), 3,87 (2H, s), 3,97 (1H, ddd, J=14,1, 5,2, 4,6 Hz), 4,07-4,15 (1H, m), 7,13 (1H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 7,23-7,26 (2H, m), 7,50 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,63 (1H, dd, J=7,6, 1,6 Hz), 8,42 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz)

Ejemplo 746

60 1-Isobutil-3,3-dimetil-8-[(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

65 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,76 (6H, d, J=6,7 Hz), 0,98 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,78-1,89 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,41 (1H, dd, J=13,8, 6,5 Hz), 3,80 (2H, s), 3,87 (2H, s), 4,37 (1H, dd, J=13,8, 8,3 Hz), 6,97 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,12 (1H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J=8,1, 1,7 Hz), 7,32 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,62 (1H, dd, J=7,6, 1,6 Hz), 7,70 (1H, br), 8,41

(1H, dd, J=4,9, 1,6 Hz)

Ejemplo 747

5 1-Isobutil-8-(((2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

10 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,76 (6H, d, J=6,7 Hz), 0,98 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,78-1,89 (1H, m), 3,39-3,96 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,83 (2H, s), 3,88 (2H, s), 4,33-4,42 (1H, m), 4,66 (2H, s), 6,97 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,18 (1H, dd, J=8,1, 1,7 Hz), 7,23-7,26 (1H, m), 7,31 (1H, d, J=1,7 Hz), 7,72 (1H, dd, J=7,6, 1,6 Hz), 7,73 (1H, br), 8,41 (1H, dd, J=4,9, 1,6 Hz)

15 Ejemplo 748

1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-8-(((2-metilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

25 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,18 (2H, br), 0,41 (2H, d, J=7,9 Hz), 0,95-1,08 (4H, m), 1,54 (3H, br), 2,55 (3H, s), 3,70 (1H, br), 3,80 (2H, s), 3,87 (2H, s), 4,14 (1H, br), 6,97 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,12 (1H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J=8,1, 1,6 Hz), 7,39 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,62 (1H, dd, J=7,6, 1,6 Hz), 7,74 (1H, br), 8,41 (1H, dd, J=4,9, 1,6 Hz)

30 Ejemplo 749

1-Ciclopropilmetil-8-(((2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)amino)metil)-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

35 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,18 (2H, br), 0,41 (2H, d, J=7,9 Hz), 0,95-1,08 (4H, m), 1,54 (3H, br), 3,40 (3H, s), 3,71 (1H, br), 3,84 (2H, s), 3,89 (2H, s), 4,10 (1H, br), 4,66 (2H, s), 6,97 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,18 (1H, dd, J=8,1, 1,6 Hz), 7,23-7,26 (1H, m), 7,37 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,72 (1H, dd, J=7,7, 1,6 Hz), 7,83 (1H, br), 8,41 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz)

Ejemplo 750

40 Terc-butil-éster de ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)carbámico

45 Se disolvió en DMF (20 ml) terc-butil-éster de ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-metil-1-oxipiridín-3-ilmetil)carbámico (188 mg) y se enfrió a 0°C en un baño de agua helada. Se añadió a lo anterior hidruro sódico (al 60% en aceite, 19,7 mg) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. Se añadió a lo anterior yoduro de metilo (0,028 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguidamente se extrajo con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica con sulfato sódico y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=10:1). El producto purificado se condensó a sequedad bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (162 mg) en forma de un aceite incoloro.

50 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,48 (9H, bs), 1,53 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,74-3,84 (1H, m), 4,08-4,18 (1H, m), 4,30-4,50 (2H, m), 4,52-4,72 (4H, m), 7,02-7,15 (2H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 7,46-7,57 (1H, m), 8,46 (1H, dd, J=1,5 y 4,8 Hz)

55 Ejemplo 751

60 Terc-butil-éster de ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-ilmetil)carbámico

65 Se disolvió en anhídrido acético (20 ml) terc-butil-éster de ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-metil-1-oxipiridín-3-ilmetil)carbámico (2,35 g). La mezcla de reacción se agitó a 100°C durante 2 h. La mezcla resultante se evaporó y se disolvió en MeOH (15 ml). Se añadió carbonato potásico (6,8 g) a la mezcla y la mezcla de reacción se agitó a 2h a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla resultante y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice

(acetato de etilo:metanol=10:1). El producto purificado se condensó a sequedad bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (536 mg) en forma de un amorfo amarillo pálido.

5 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,49 (9H, s), 1,52 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,77-3,83 (1H, m), 4,09-4,15 (1H, m), 4,30-4,52 (4H, m), 7,00-7,08 (2H, m), 7,09-7,15 (1H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 8,07 (1H, d, J=2,6 Hz)

Ejemplo 752

10 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[3-(2-piridín-3-il-etilamino)propil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 742 utilizando materiales de partida apropiados.

15 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 1,78-1,85 (2H, m), 2,63-2,72 (4H, m), 2,79-2,83 (2H, m), 2,86-2,92 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,73-3,01 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 7,01-7,06 (2H, m), 7,19-7,23 (2H, m), 7,52-7,55 (1H, m), 8,47-8,49 (2H, m)

Ejemplo 753

20 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[3-(2-piridín-3-il-etilamino)propil]-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona **NO COINCIDE P145 L30**

25 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 742 utilizando materiales de partida apropiados.

30 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,73-1,84 (2H, m), 2,60-2,71 (4H, m), 3,03 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,39 (3H, s), 3,73-3,81 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 4,17 (2H, t, J=6,2 Hz), 6,47 (1H, d, J=7,0 Hz), 6,66 (1H, d, J=2,0 Hz), 6,98-7,05 (2H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,74 (1H, d, J=2,0 Hz)

Ejemplo 754

35 3-[[N-terc-butoxicarbonil-N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)amino]metil]piridín-2-ilmetil-éster de ácido acético

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 751 utilizando materiales de partida apropiados.

40 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,19 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,48 (9H, br), 1,57 (3H, s), 2,08 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,75-3,84 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 4,41 (2H, br), 4,57 (2H, br), 5,15 (2H, s), 7,03-7,12 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,47-7,50 (1H, m), 8,53 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz)

Ejemplo 755

45 3-[[[1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)amino]metil]piridín-2-ilmetil-éster de ácido acético

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 731 utilizando materiales de partida apropiados.

50 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,11 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,74-3,82 (1H, m), 3,86 (2H, s), 3,90 (2H, s), 4,09-4,20 (1H, m), 5,33 (2H, s), 7,23-7,27 (4H,), 7,72 (1H, d, J=7,7 Hz), 8,52-8,54 (1H, m)

Ejemplo 756

60 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[3-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etilamino]propil]-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 742 utilizando materiales de partida apropiados.

65 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,76-1,83 (2H, m), 2,63-2,70 (4H, m), 3,01 (2H, t, J=6,2 Hz), 3,39 (3H, s), 3,72-3,81 (1H, m), 4,09-4,18 (3H, m), 6,54 (1H, dd, J=7,4 y 0,8 Hz), 6,96-7,04 (3H, m), 7,19 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,23 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,49 (1H, d, J=2,1 Hz)

Ejemplo 757

Terc-butil-éster de ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(6-metoxi-2-metilpiridín-3-ilmetil)carbámico

5 Se disolvió en DMF (20 ml) terc-butil-éster de ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridín-3-ilmetil)carbámico (536 mg) y se enfrió a 0°C en un baño de agua helada. Se añadió a lo anterior hidruro sódico (al 60% en aceite, 56,1 mg) a la misma temperatura y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. Se añadió a lo anterior yoduro de metilo (0,081 ml) y la mezcla se agitó a 0°C durante 0,5 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y se condensó bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol=10:1). El producto purificado se condensó a sequedad bajo presión reducida, proporcionando el compuesto del título (550 mg) en forma de un aceite amarillo.

15 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,50 (9H, s), 1,53 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,75-3,85 (4H, m), 4,09-4,20 (1H, m), 4,30-4,50 (4H, m), 6,85-6,98 (1H, m), 7,00-7,12 (2H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 8,08 (1H, d, J=2,8 Hz)

Ejemplo 758

20 1-Etil-7-[(6-metoxi-2-metil-piridín-3-ilmetil)amino]metil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 670 utilizando materiales de partida apropiados.

25 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,47 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,78-3,83 (3H, m), 3,85 (3H, s), 3,88 (2H, s), 4,10-4,17 (1H, m), 7,20-7,30 (4H, m), 8,10 (1H, d, J=2,9 Hz)

Ejemplo 759

30 1,3,3-Trimetil-8-[(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

35 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 1,08 (3H, br), 1,63 (3H, br), 2,56 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,81 (2H, s), 3,87 (2H, s), 6,97 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,12 (1H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J=8,1, 1,7 Hz), 7,24-7,26 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J=7,6, 1,6 Hz), 7,98 (1H, br), 8,41 (1H, dd, J=4,9, 1,6 Hz)

Ejemplo 760

40 1-Etil-3,3-dimetil-8-[(2-metil-piridín-3-ilmetil)amino]metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

45 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 1,00 (3H, br), 1,26 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,55 (3H, br), 2,56 (3H, s), 3,81 (2H, s), 3,87 (2H, s), 3,93 (1H, br), 4,09 (1H, br), 6,93-6,97 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J=7,5, 4,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J=8,2, 1,8 Hz), 7,24-7,26 (1H, m), 7,35 (1H, br), 7,63 (1H, dd, J=3,5, 1,5 Hz), 8,41 (1H, dd, J=4,8, 1,5 Hz)

Ejemplo 761

50 1,3,3-Trimetil-7-[(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

60 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 1,05 (3H, br), 1,55 (3H, br), 2,56 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,85 (2H, s), 7,03 (1H, br), 7,12 (1H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 7,20-7,23 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J=7,6, 1,6 Hz), 8,03 (1H, br), 8,41 (1H, dd, J=4,9, 1,6 Hz)

Ejemplo 762

65 1-Etil-3,3-dimetil-7-[(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida

apropiados.

5 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 1,00 (3H, br), 1,22 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, br), 2,56 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,85 (2H, s), 3,92 (1H, br), 4,12 (1H, br), 7,02 (1H, d, J=1,6 Hz), 7,12 (1H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 7,22 (1H, dd, J=8,4, 1,8 Hz), 7,29 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,63 (1H, dd, J=7,6, 1,5 Hz), 7,85 (1H, br), 8,41 (1H, dd, J=4,9, 1,5 Hz)

Ejemplo 763

10 1-Etil-7-[(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

15 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 1,00 (3H, br), 1,22 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, br), 3,41 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,90 (2H, s), 3,92 (1H, br), 4,08 (1H, br), 4,67 (2H, s), 7,01 (1H, d, J=1,5 Hz), 7,21 (1H, dd, J=8,4, 1,9 Hz), 7,23-7,29 (2H, m), 7,74 (1H, dd, J=7,7, 1,6 Hz), 7,79 (1H, br), 8,50 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz)

Ejemplo 764

20 8-[(2-Metoximetil-piridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,3,3-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

25 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 1,02 (3H, br), 1,53 (3H, br), 3,40 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,90 (2H, s), 4,67 (2H, s), 6,97 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,18 (1H, dd, J=8,2, 1,7 Hz), 7,23-7,26 (2H, m), 7,72 (1H, dd, J=7,7, 1,6 Hz), 7,94 (1H, br), 8,50 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz)

Ejemplo 765

30 5-Ciclopropilmetil-1-(2-metoxietil)-3,3-dimetil-7-[(2-metil-piridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

40 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,12-0,22 (2H, m), 0,34-0,50 (2H, m), 0,82 (3H, s), 0,94-1,03 (1H, m), 1,53 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,49-3,60 (2H, m), 3,70 (1H, ddd, J=10,0, 7,1, 5,5 Hz), 3,81 (2H, s), 3,87 (2H, s), 3,94 (1H, dt, J=13,9, 5,3 Hz), 4,12 (1H, dd, J=14,1, 7,4 Hz), 4,15-4,22 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 7,24-7,26 (2H, m), 7,33 (1H, br), 7,50 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,63 (1H, dd, J=7,6, 1,6 Hz), 8,41 (1H, dd, J=4,9, 1,6 Hz)

Ejemplo 766

45 5-Ciclopropilmetil-1-(2-metoxietil)-7-[(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

50 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,12-0,23 (2H, m), 0,34-0,49 (2H, m), 0,82 (3H, s), 0,96-1,03 (1H, m), 1,53 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,49-3,60 (2H, m), 3,69 (1H, ddd, J=10,0, 7,1, 5,5 Hz), 3,84 (2H, s), 3,89 (2H, s), 3,95 (1H, dt, J=13,9, 5,3 Hz), 4,11-4,22 (2H, m), 4,66 (2H, s), 7,23-7,26 (2H, m), 7,32 (1H, br), 7,49 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,72 (1H, dd, J=7,6, 1,6 Hz), 8,50 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz)

Ejemplo 767

55 1-Ciclopropilmetil-5-(2-metoxietil)-3,3-dimetil-7-[(2-metil-piridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

65 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,11-0,22 (2H, m), 0,34-0,44 (2H, m), 0,82 (3H, s), 0,94-1,03 (1H, m), 1,52 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,49-3,57 (2H, m), 3,71 (1H, ddd, J=10,0, 7,1, 5,5 Hz), 3,82 (2H, s), 3,87 (2H, s), 3,97 (1H, dt, J=13,9, 5,2 Hz), 4,11-4,22 (2H, m), 7,12 (1H, dd, J=7,6, 4,9 Hz), 7,23-7,27 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=1,3 Hz), 7,64 (1H, dd, J=7,6, 1,6 Hz), 8,40 (1H, dd, J=4,9, 1,6 Hz)

Ejemplo 768

5 1-Ciclopropilmetil-5-(2-metoxietil)-7-[[2-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

10 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,11-0,22 (2H, m), 0,34-0,44 (2H, m), 0,82 (3H, s), 0,94-1,04 (1H, m), 1,52 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,48-3,57 (2H, m), 3,70 (1H, ddd, J=10,0, 7,0, 5,6 Hz), 3,85 (2H, s), 3,90 (2H, s), 3,96 (1H, dt, J=13,9, 5,3 Hz), 4,14 (1H, dd, J=14,1, 7,4 Hz), 4,18-4,25 (1H, m), 4,67 (2H, s), 7,23-7,29 (3H, m), 7,52 (1H, br), 7,75 (1H, dd, J=7,7, 1,6 Hz), 8,50 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz)

Ejemplo 769

15 5-Ciclopropil-1-ciclopropilmetil-7-[[2-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 721 utilizando materiales de partida apropiados.

25 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,00-0,06 (1H, m), 0,07-0,13 (1H, m), 0,18-0,35 (3H, m), 0,58-0,65 (1H, m), 0,75-0,90 (2H, m), 0,84 (3H, s), 1,14-1,22 (1H, m), 1,51 (3H, s), 3,20-3,25 (1H, m), 3,36 (1H, dd, J=14,1, 6,8 Hz), 3,40 (3H, s), 3,86 (2H, s), 3,90 (2H, s), 4,30 (1H, dd, J=14,1, 7,4 Hz), 4,67 (2H, s), 7,18-7,26 (3H, m), 7,36 (1H, br), 7,73 (1H, dd, J=7,7, 1,6 Hz), 8,50 (1H, dd, J=4,8, 1,6 Hz)

Ejemplo 770

30 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino]etil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

35 p.f.: 165,3°C a 166,5°C.

Ejemplo 771

40 7-{2-[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino]etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

45 p.f.: 155,1°C a 155,8°C.

Ejemplo 772

50 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metiltiazol-2-ilmetil)amino]etil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

55 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,78 (3H, s), 1,15 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,51 (3H, s), 2,23 (3H, d, J=0,9 Hz), 2,42 (3H, d, J=0,8 Hz), 2,76 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,84-2,92 (2H, m), 2,95-3,04 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,71-3,79 (1H, m), 4,01 y 4,02 (2H, s), 4,03-4,16 (3H, m), 6,77 (1H, br), 6,93 (1H, br), 6,97-7,01 (m, 3H), 7,12 (1H, d, J=9,0 Hz), 7,52 (1H, d, J=2,1 Hz)

Ejemplo 773

60 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metiltiazol-2-ilmetil)amino]etil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,51 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,75 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,83-2,91 (2H, m), 2,99 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,36 (3H, s), 3,72-3,79 (1H, m), 4,01 (2H, s), 4,07 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,09-4,16 (1H, m), 6,43 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,55 (1H, s), 6,77 (1H, br), 6,98-7,02 (m, 2H), 7,06 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,13 (1H, d, J=8,7 Hz)

Ejemplo 774

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(3-metilpiridín-2-ilmetil)amino]etil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,41 (3H, d, J=0,9 Hz), 2,79-2,85 (2H, m), 2,88-2,93 (2H, m), 2,95 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,37 (3H, s), 3,71-3,79 (1H, m), 3,89 (2H, s), 3,94-3,98 (2H, m), 4,10-4,17 (1H, m), 6,34 (1H, d, J=7,4 Hz), 6,53 (1H, br), 6,89 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,01 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,04 (1H, dd, J=1,8, 8,3 Hz), 7,12 (1H, dd, J=4,8, 7,6 Hz), 7,16 (1H, d, J=8,30 Hz), 7,37 (1H, dd, J=1,1, 7,6 Hz), 8,39 (1H, dd, J=1,1, 4,8 Hz)

Ejemplo 775

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(3-metilpiridín-2-ilmetil)amino]etil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,17 (3H, d, J=1,0 Hz), 2,22 (3H, s), 2,81-2,87 (2H, m), 2,89-2,97 (4H, m), 3,38 (3H, s), 3,71-3,80 (1H, m), 3,88 (2H, s), 3,93-4,00 (2H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 6,70 (1H, br), 6,96 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,03 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J=1,8, 8,3 Hz), 7,11 (1H, dd, J=4,8, 7,6 Hz), 7,17 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,34 (1H, dd, J=1,2, 7,6 Hz), 7,50 (1H, d, J=2,1 Hz), 8,39 (1H, dd, J=1,2, 4,8 Hz)

Ejemplo 776

7-{2-[N-[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(3-metilpiridín-2-ilmetil)amino]etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,14 (3H, d, J=1,0 Hz), 2,23 (3H, s), 2,42 (3H, d, J=1,0 Hz), 2,80-2,86 (2H, m), 2,88-2,96 (4H, m), 3,38 (3H, s), 3,71-3,79 (1H, m), 3,88 (2H, s), 3,91-3,99 (2H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 6,54 (1H, br), 6,63 (1H, br), 7,02 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,04 (1H, dd, J=1,9, 8,3 Hz), 7,12 (1H, dd, J=4,8, 7,6 Hz), 7,16 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,36 (1H, dd, J=1,1, 7,6 Hz), 8,39 (1H, dd, J=1,1, 4,8 Hz)

Ejemplo 777

N-[2-({N'-[2-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)etil]-N'-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil]fenil]metanosulfonamida

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,42 (3H, d, J=1,0 Hz), 2,78-2,98 (6H, m), 3,03 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,70-3,83 (1H, m), 3,88 (2H, s), 4,06-4,22 (3H, m), 6,43-6,45 (1H, m), 6,53 (1H, t, J=0,92 Hz), 6,97 (1H, d, J=1,8 Hz), 6,99-7,03 (1H, m), 7,04 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,06-7,11 (1H, m), 7,14-7,18 (1H, m), 7,19 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,30-7,35 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J=0,96, 8,1 Hz), 9,88 (1H, bs)

Ejemplo 778

N-[2-({N'-[2-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)etil]-N'-[2-(1-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil]fenil]metanosulfonamida

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

5 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,52 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,79-2,97 (6H, m), 3,01 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,71-3,83 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,06-4,20 (3H, m), 6,87 (1H, d, J=1,0 Hz), 6,94-6,99 (2H, m), 7,02 (1H, dd, J=1,9, 8,3 Hz), 7,05-7,13 (1H, m), 7,13-7,18 (1H, m), 7,19 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,29-7,36 (1H, m), 7,43 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,53 (1H, d, J=2,1 Hz), 9,84 (1H, bs)

Ejemplo 779

10 N-[2-({N'-[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N'-[2-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-il)etil]amino)metil]fenil]metanosulfonamida

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

15 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,21 (3H, d, J=1,0 Hz), 2,43 (3H, d, J=1,0 Hz), 2,78-2,97 (6H, m), 3,02 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,72-3,85 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,04-4,19 (3H, m), 6,54 (1H, d, J=1,2 Hz), 6,81 (1H, d, J=1,1 Hz), 6,97 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,01 (1H, dd, J=1,9, 8,3 Hz), 7,06-7,13 (1H, m), 7,13-7,17 (1H, m), 7,19 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,29-7,36 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J=0,92, 8,1 Hz), 9,75 (1H, bs)

20 Ejemplo 780

7-{2-[N-[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]etil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 168,5°C a 170,5°C.

30 Ejemplo 781

7-(2-{N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}etil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 133,5°C a 139,7°C.

40 Ejemplo 782

7-(2-{N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}etil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados. Polvos blancos.

p.f.: 171°C a 172,9°C.

50 Ejemplo 783

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)amino]etil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

60 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,70-2,85 (4H, m), 2,91 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,36 (3H, s), 3,71-3,78 (1H, m), 3,83 (2H, s), 4,03 (2H, t, J=6,4 Hz), 4,06-4,16 (1H, m), 6,42 (1H, dd, J=0,8 y 7,4 Hz), 6,55 (1H, t, J=1,0 Hz), 6,95-7,02 (3H, m), 7,13 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,58 (1H, s)

Ejemplo 784

65 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)amino]etil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

5 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,51 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,70-2,85 (4H, m), 2,88-2,95 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,70-3,80 (1H, m), 3,82 (2H, s), 4,00-4,18 (3H, m), 6,86 (1H, d, J=1,0 Hz), 6,95-7,03 (3H, m), 7,12 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,52 (1H, d, 2,1 Hz), 8,59 (1H, s)

Ejemplo 785

10 7-{2-[N-[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)amino]etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

15 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,16 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,51 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,70-2,85 (4H, m), 2,88-2,96 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,70-3,85 (3H, m), 3,96-4,18 (3H, m), 6,56 (1H, d, J=1,1 Hz), 6,79 (1H, d, J=1,1 Hz), 6,95-7,00 (2H, m), 7,12 (1H, d, J=8,6 Hz), 8,60 (1H, s)

20 Los compuestos siguientes, mostrados en los Ejemplos 786 a 791, Ejemplo 793 y Ejemplos 795 a 802, pueden prepararse de la manera indicada anteriormente o de una manera convencional utilizando los materiales de partida apropiados.

Ejemplo 786

25 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-(2-piridín-3-ilet)amino]etil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 787

30 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]etil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 788

35 7-{2-[N-[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 789

40 1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-metilpiridín-5-ilmetil)amino]etil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 790

45 N-[3-((N'-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N'-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]amino)metil)piridín-2-il]metanosulfonamida

Ejemplo 791

50 N-[3-((N'-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N'-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]amino)metil)piridín-2-il]acetamida

Ejemplo 792

55 Dihidrocloruro de 3-((N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)piridín-2-ilmetil-éster de ácido acético

60 La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 4 utilizando materiales de partida apropiados.

65 RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,69 (3H, s), 1,04 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,34 (3H, s), 2,01-2,04 (3H, m), 2,42 (3H, s), 2,74 (2H, br), 3,26 (3H, s), 3,45-4,30 (8H, m), 5,10 (2H, br), 6,48 (1H, br), 6,64 (1H, br), 7,17 (1H, br), 7,31 (2H, br), 7,48 (2H, br), 7,79 (1H, br), 8,46 (1H, br)

Ejemplo 793

1-Etil-7-((N-(2-imidazol-1-ilmetilbencil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 794

1-Etil-7-((N-(3-imidazol-1-ilmetilbencil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,77 (3H, s), 1,17 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,51 (3H, s), 2,43 (3H, d, J=1,0 Hz), 2,79 (2H, dt, J=2,1, 5,9 Hz), 3,32 (3H, s), 3,55-3,68 (4H, m), 3,71-3,83 (1H, m), 3,99-4,17 (3H, m), 5,02 (2H, s), 6,43 (1H, dd, J=0,74, 7,3 Hz), 6,49 (1H, t, J=1,0 Hz), 6,88 (1H, t, J=1,3 Hz), 6,95 (1H, d, J=7,3 Hz), 6,98-7,07 (3H, m), 7,07-7,15 (3H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,52 (1H, d, J=1,1 Hz)

Ejemplo 795

1-Etil-7-((N-(2-imidazol-1-ilbencil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 796

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-morfólin-4-ilbencil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 797

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-[1,2,4]triazol-il-bencil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 798

1-Etil-7-(N-{imidazo[1,2-a]piridín-8-ilmetil-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 799

1-Etil-7-(N-{imidazo[1,2-a]piridín-6-ilmetil-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 800

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2-pirazol-1-ilpiridín-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 801

7-((N-(3H-Benzoimidazo-4-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 802

1-Etil-7-((N-(4-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Ejemplo 802-a

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)-etil]-N-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amino]-etil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en el Ejemplo 30 utilizando materiales de partida apropiados.

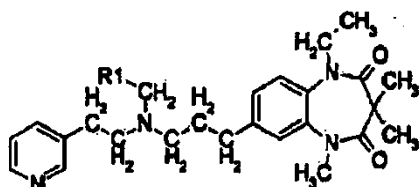
RMN-¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,78 (3H, s), 1,15 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,51 (3H, s), 2,20 (3H, d, J=0,9 Hz), 2,42 (3H, d, J=0,9 Hz), 2,43 (3H, d, J=0,9 Hz), 2,76 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,85-2,90 (2H, m), 2,95-3,02 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,71-3,77 (1H, m), 4,01 y 4,02 (2H, s), 4,02-4,16 (3H, m), 6,57 (1H, br), 6,77 (1H, br), 6,86 (1H, br), 6,97-7,01 (m, 2H), 7,12 (1H, d, J=8,9 Hz)

5

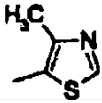
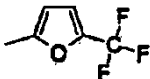
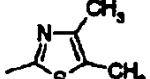
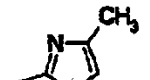
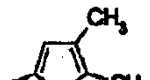
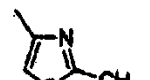
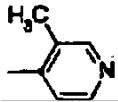
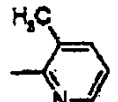
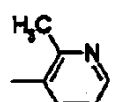
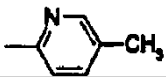
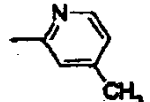
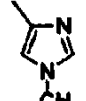
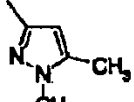
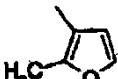
Ejemplos 803 a 1038

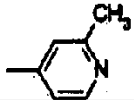
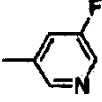
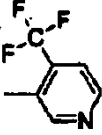
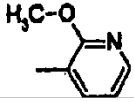
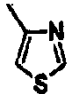
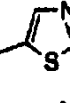
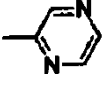
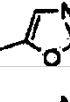
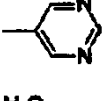
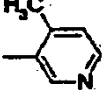
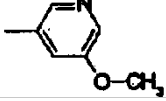
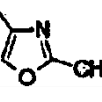
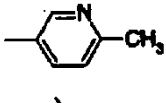
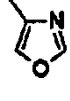
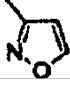
La síntesis del compuesto del título se llevó a cabo tal como en los Ejemplos anteriores utilizando materiales de partida apropiados.

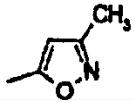
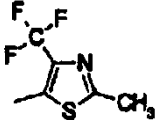
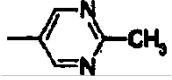
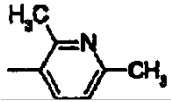
10

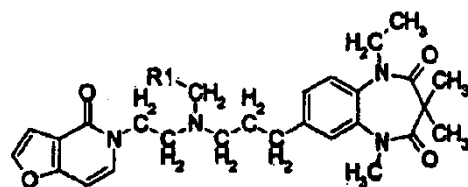



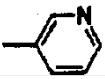
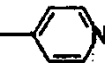
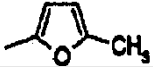

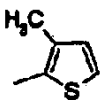

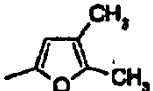
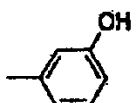
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
803		489
804		500
805		500
806		503
807		505
808		519
809		506
810		517
811		515
812		489
813		568
814		517


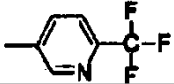
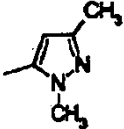

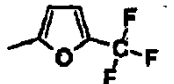
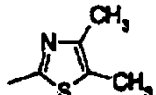
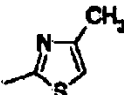
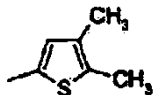
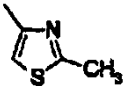
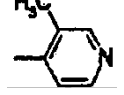
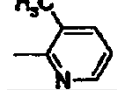
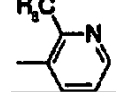
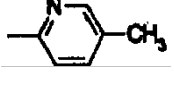
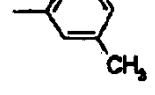
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
815		520
816		557
817		534
818		520
819		533
820		520
821		514
822		514
823		514
824		514
825		514
826		503
827		517
828		503

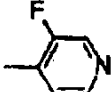

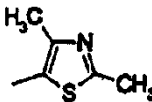
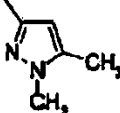
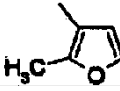
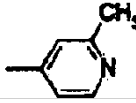
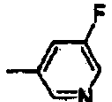
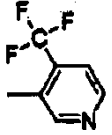
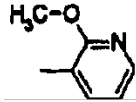
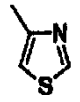

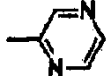

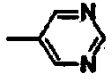
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
829		514
830		518
831		568
832		530
833		506
834		506
835		501
836		490
837		501
838		514
839		530
840		504
841		514
842		490
843		490

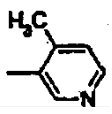
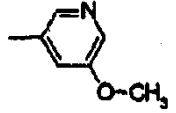
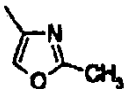
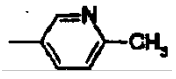
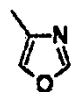
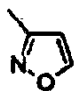
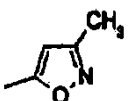
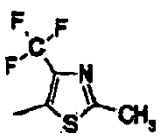
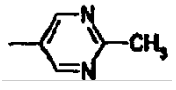
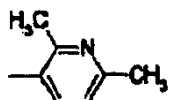
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
844		504
845		588
846		515
847		528

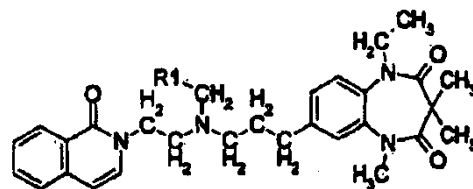



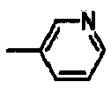
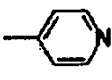
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
848		545
849		556
850		556
851		559
852		561
853		575
854		562
855		573
856		571

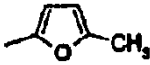

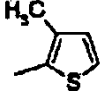

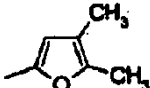
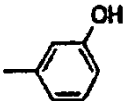

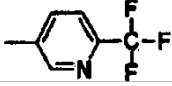
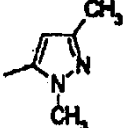
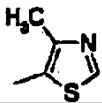
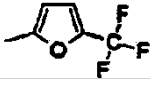
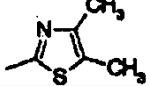
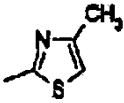
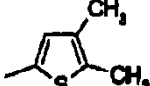
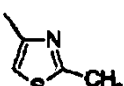
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
857		545
858		624
859		573
860		576
861		613
862		590
863		576
864		589
865		576
866		570
867		570
868		570
869		570
870		570

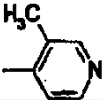
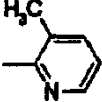
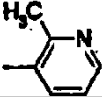
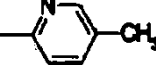
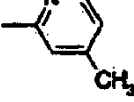
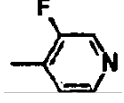

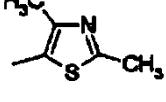
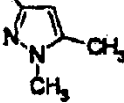
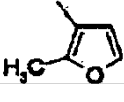
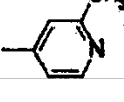
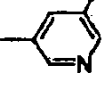
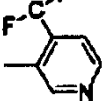
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
871		574
872		559
873		590
874		573
875		559
876		570
877		574
878		624
879		586
880		562
881		562
882		557
883		546
884		557

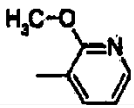


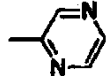

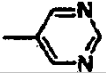
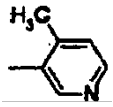
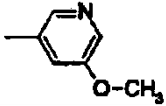
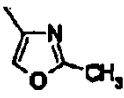
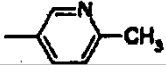


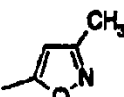
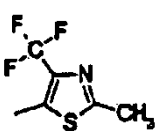
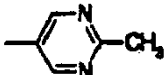
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
885		570
886		586
887		560
888		570
889		546
890		546
891		560
892		644
893		571
894		584



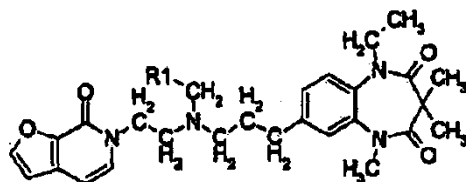
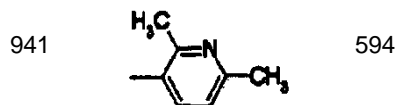
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
895		555
896		566
897		566

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
898		569
899		571
900		585
901		572
902		583
903		581
904		555
905		634
906		583
907		586
908		623
909		600
910		586
911		599
912		586

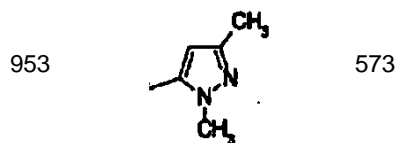
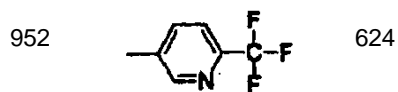
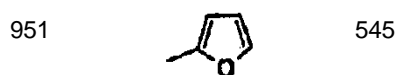
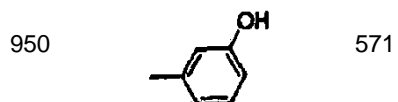
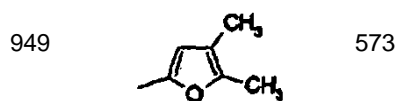
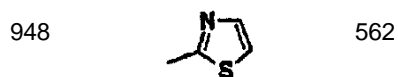
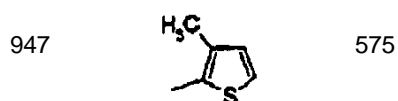
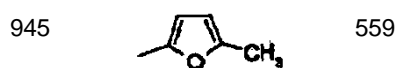
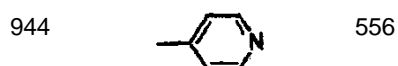
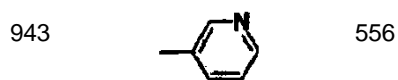
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
913		580
914		580
915		580
916		580
917		580
918		584
919		569
920		600
921		583
922		569
923		580
924		584
925		634

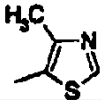
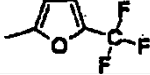
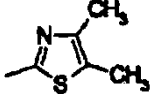
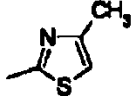
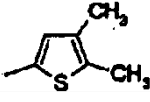
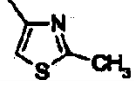
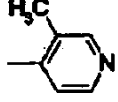
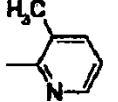
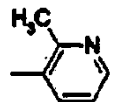
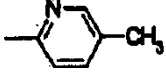
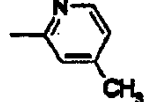
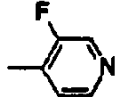
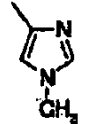
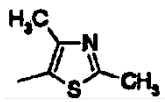
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
926		596
927		572
928		572
929		567
930		556
931		567
932		580
933		596
934		570
935		580
936		556
937		556
938		570
939		654
940		581

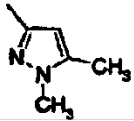
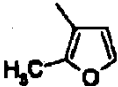
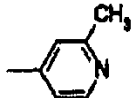
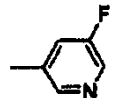
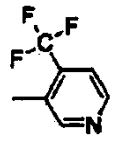
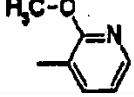


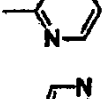

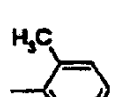
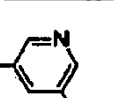
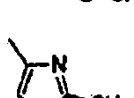
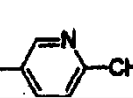
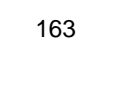
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
------------	----	---------



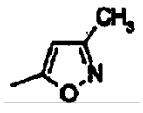
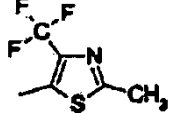
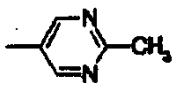
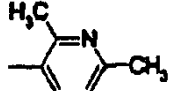


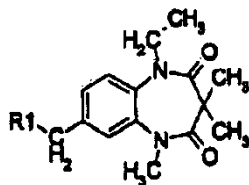
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
------------	----	---------

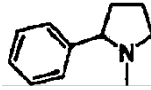
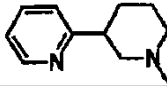
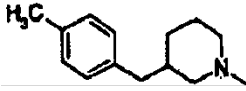
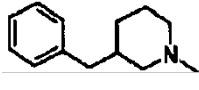
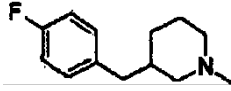
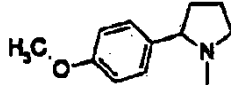
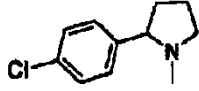


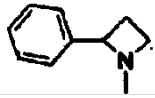
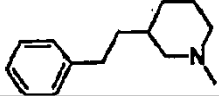
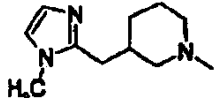
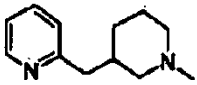
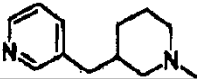
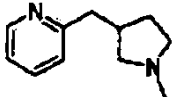
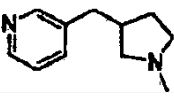
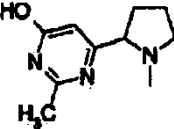
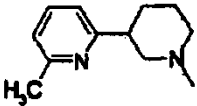
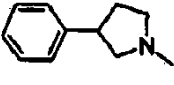
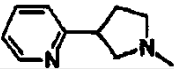
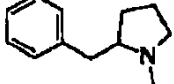
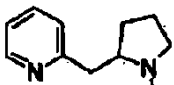
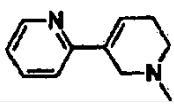
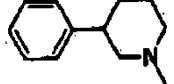
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
954		576
955		613
956		590
957		576
958		589
959		576
960		570
961		570
962		570
963		570
964		570
965		574
966		559
967		590

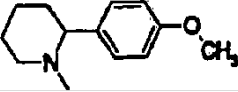
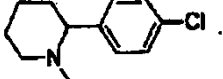
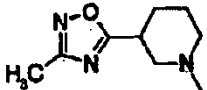
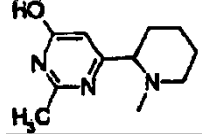
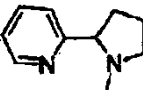
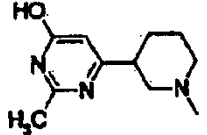
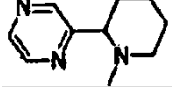
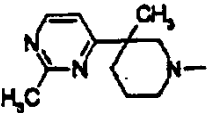
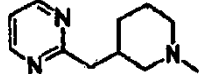
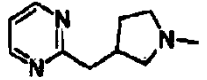
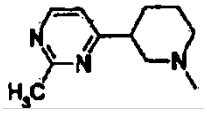
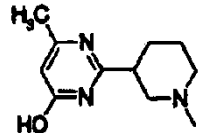
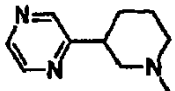
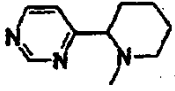
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
968		573
969		559
970		570
971		574
972		624
973		586
974		562
975		562
976		557
977		546
978		557
979		570
980		586
981		560
982		570

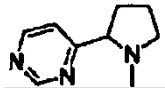
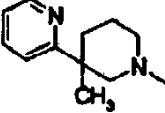
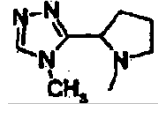
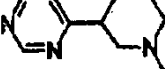
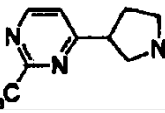
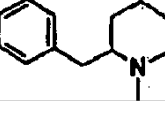
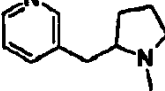
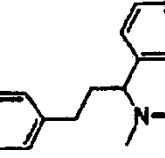
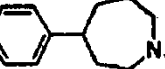
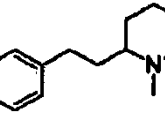
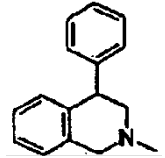
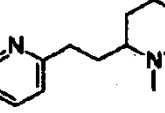
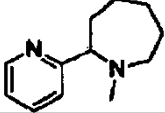
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
983		546
984		546
985		560
986		644
987		571
988		584

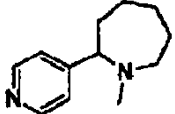


Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
989		406
990		421
991		448
992		434
993		452
994		436
995		440

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
996		392
997		448
998		438
999		435
1000		435
1001		421
1002		421
1003		438
1004		435
1005		406
1006		407
1007		420
1008		421
1009		419
1010		420

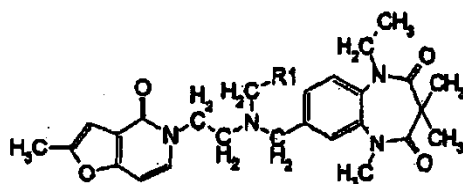
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1011		450
1012		454
1013		426
1014		452
1015		407
1016		452
1017		422
1018		450
1019		436
1020		422
1021		436
1022		452
1023		422
1024		422

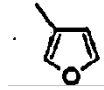
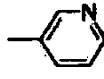
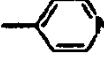
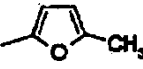
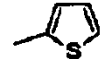
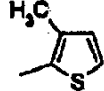
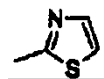
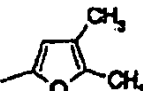
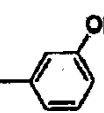
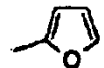
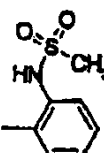
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1025		408
1026		435
1027		411
1028		422
1029		422
1030		434
1031		421
1032		496
1033		434
1034		448
1035		468
1036		449
1037		435

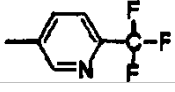
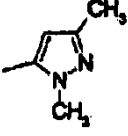
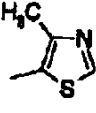
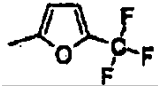
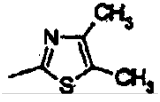
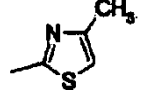
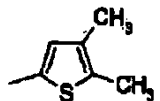
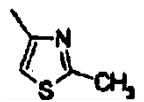
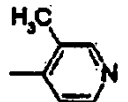
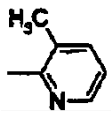
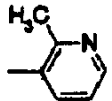
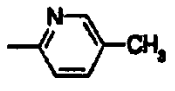
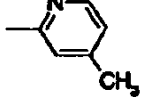
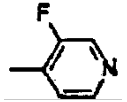
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1038		435


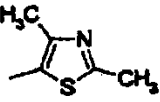
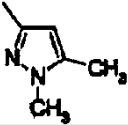
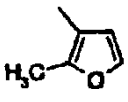
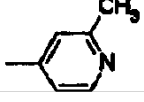
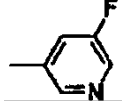
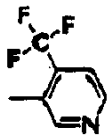
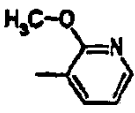
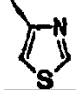

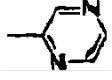

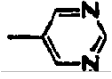
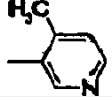
Ejemplos 1039 a 1614

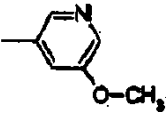
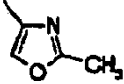
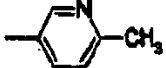


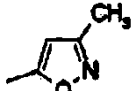
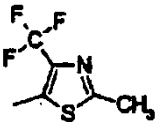
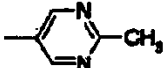
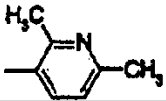
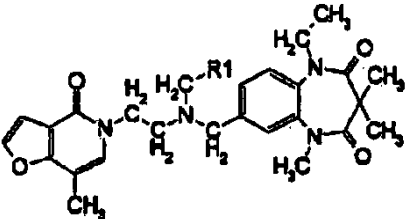
- 5 Los compuestos siguientes pueden obtenerse igual que en los Ejemplos anteriores utilizando materiales de partida apropiados.


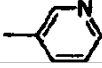
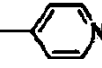
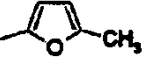




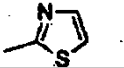
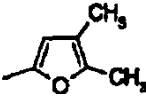
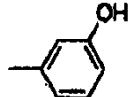

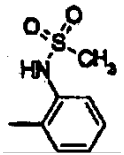
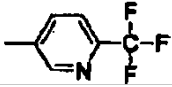
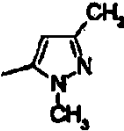

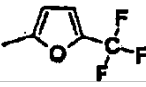
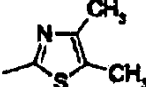
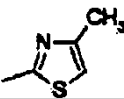
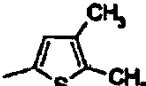
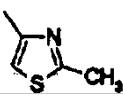
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1039		
1040		
1041		
1042		
1043		
1044		
1045		
1046		
1047		
1048		
1049		

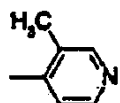
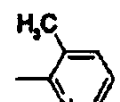
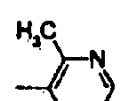
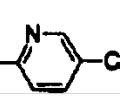
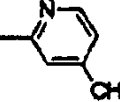
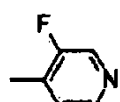
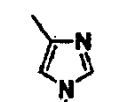
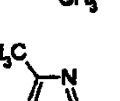
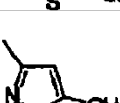
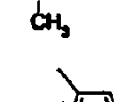
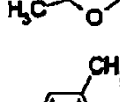

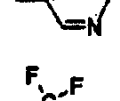
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1050		
1051		
1052		
1053		
1054		
1055		
1056		
1057		
1058		
1059		
1060		
1061		
1062		
1063		

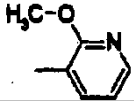


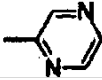

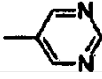
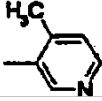
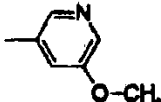
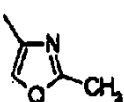
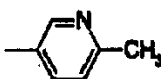


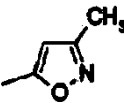
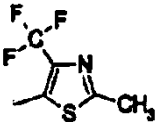
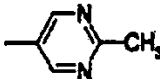
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1064		
1065		
1066		
1067		
1068		
1069		
1070		
1071		
1072		
1073		
1074		
1075		
1076		
1077		

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1078		
1079		
1080		
1081		
1082		
1083		
1084		
1085		
1086		
		

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1087		
1088		
1089		
1090		

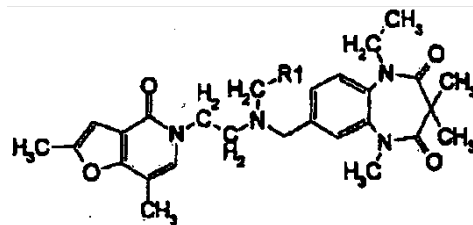
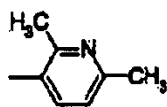
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1091		
1092		
1093		
1094		
1095		
1096		
1097		
1098		
1099		
1100		
1101		
1102		
1103		
1104		
1105		

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1106		
1107		
1108		
1109		
1110		
1111		
1112		
1113		
1114		
1115		
1116		
1117		
1118		

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1119		
1120		
1121		
1122		
1123		
1124		
1125		
1126		
1127		
1128		
1129		
1130		
1131		
1132		
1133		

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
------------	----	---------

1134



Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
------------	----	---------

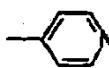
1135



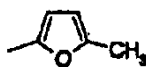
1136



1137



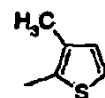
1138



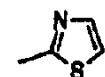
1139



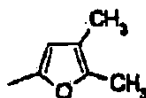
1140



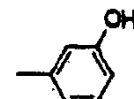
1141



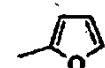
1142



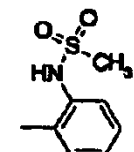
1143



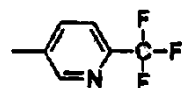
1144

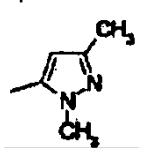
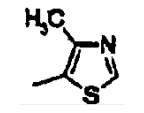
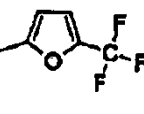
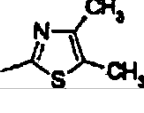
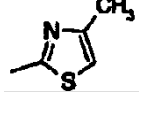
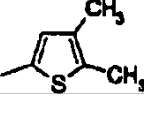
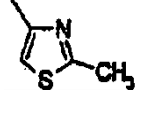
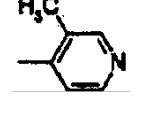
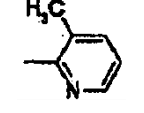
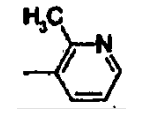
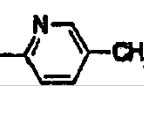
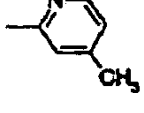
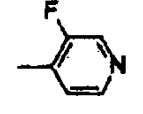


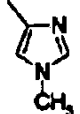
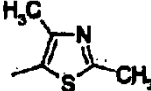
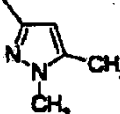
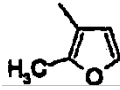
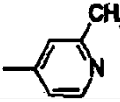
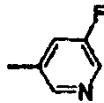
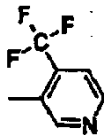
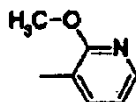


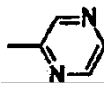

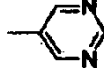
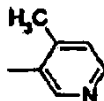
1145

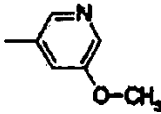
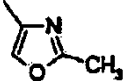
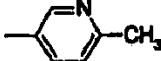


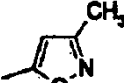
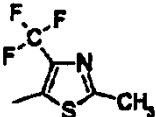
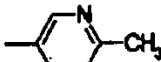
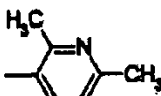
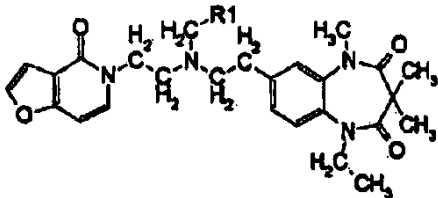



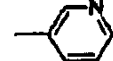
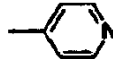
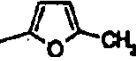
1146




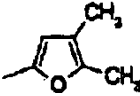
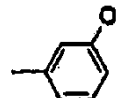

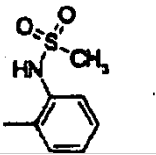
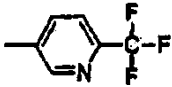
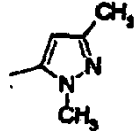

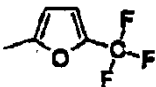
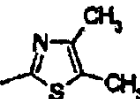
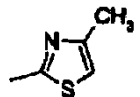
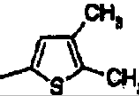


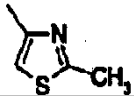
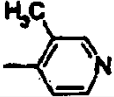
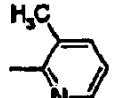
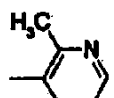
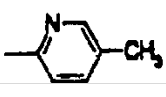
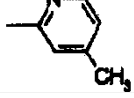
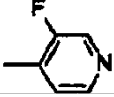

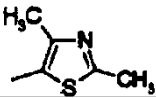
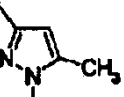
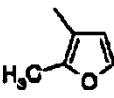
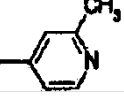
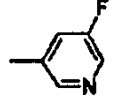
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1147		
1148		
1149		
1150		
1151		
1152		
1153		
1154		
1155		
1156		
1157		
1158		
1159		

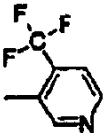
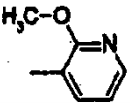


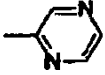

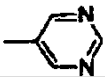
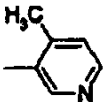
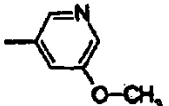
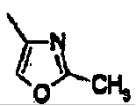
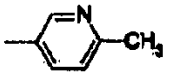


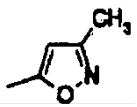
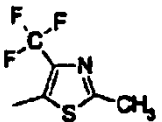
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1160		
1161		
1162		
1163		
1164		
1165		
1166		
1167		
1168		
1169		
1170		
1171		
1172		
1173		

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1174		
1175		
1176		
1177		
1178		
1179		
1180		
1181		
1182		
		

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1183		
1184		
1185		
1186		

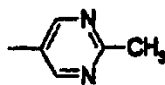
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1187		
1188		
1189		
1190		
1191		
1192		
1193		
1194		
1195		
1196		
1197		
1198		
1199		
1200		

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1201		
1202		
1203		
1204		
1205		
1206		
1207		
1208		
1209		
1210		
1211		
1212		
1213		

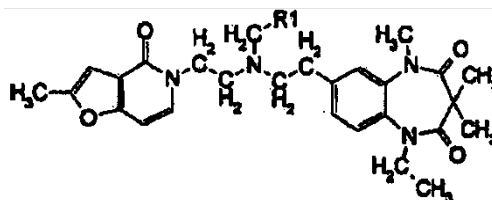
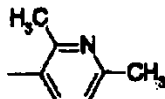
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1214		
1215		
1216		
1217		
1218		
1219		
1220		
1221		
1222		
1223		
1224		
1225		
1226		
1227		
1228		

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
------------	----	---------

1229



1230

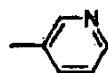


Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
------------	----	---------

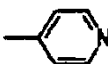
1231



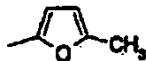
1232



1233



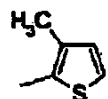
1234



1235



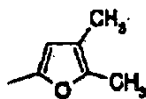
1236



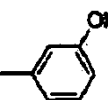
1237



1238



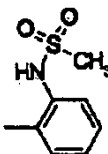
1239

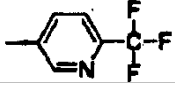
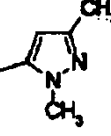
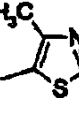
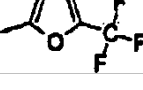
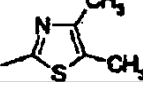
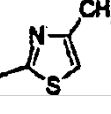
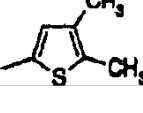
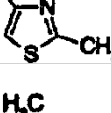
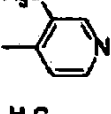
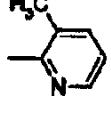
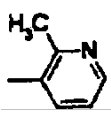
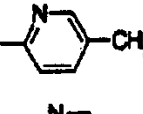
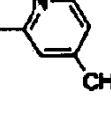
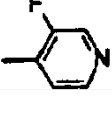


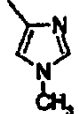
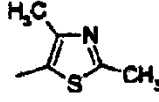
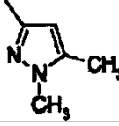
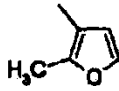
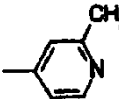
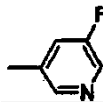
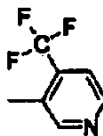
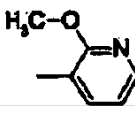


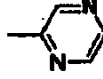

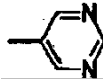
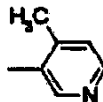
1240

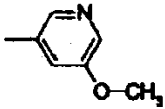
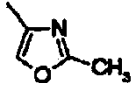
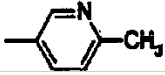


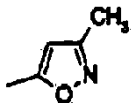
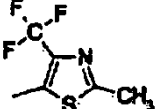
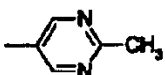
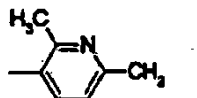
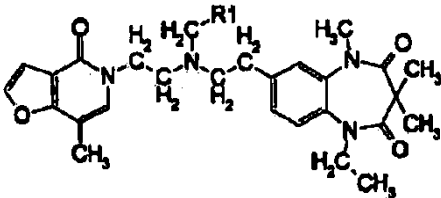



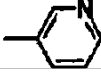
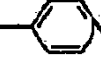
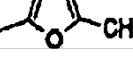
1241




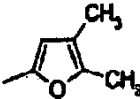
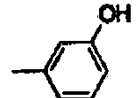

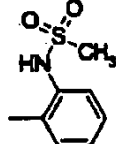
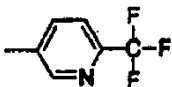
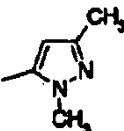

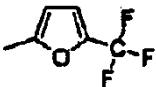
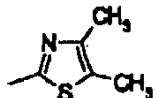
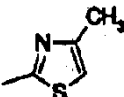
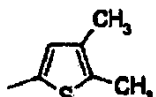


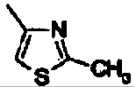
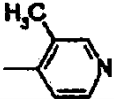
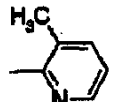
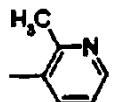
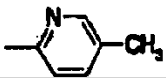
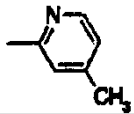
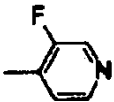

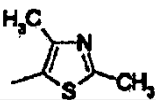
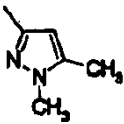
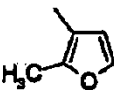
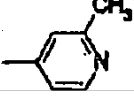
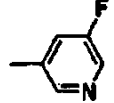
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1242		
1243		
1244		
1245		
1246		
1247		
1248		
1249		
1250		
1251		
1252		
1253		
1254		
1255		

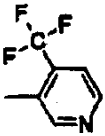
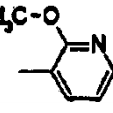


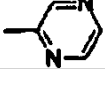

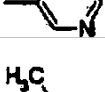
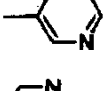
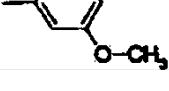
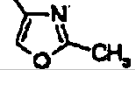
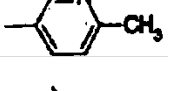


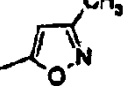
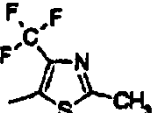
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1256		
1257		
1258		
1259		
1260		
1261		
1262		
1263		
1264		
1265		
1266		
1267		
1268		
1269		

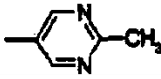
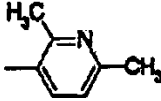
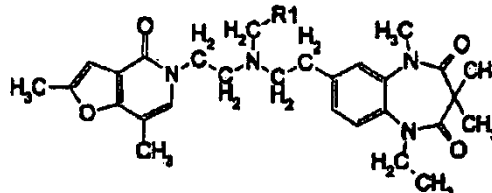
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1270		
1271		
1272		
1273		
1274		
1275		
1276		
1277		
1278		
		


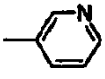
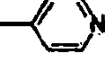
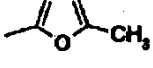

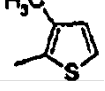

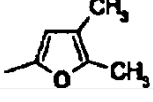
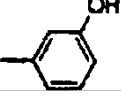

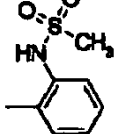
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1279		
1280		
1281		
1282		

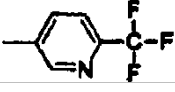
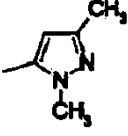
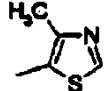
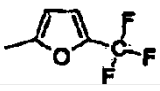
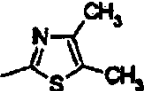
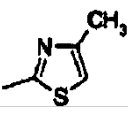
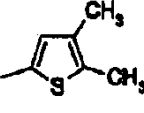
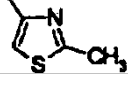
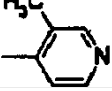
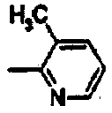
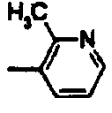
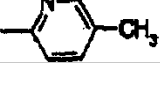
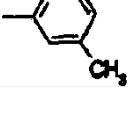
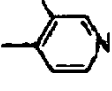
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1283		
1284		
1285		
1286		
1287		
1288		
1289		
1290		
1291		
1292		
1293		
1294		
1295		
1296		

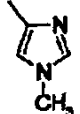
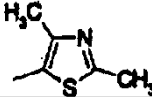
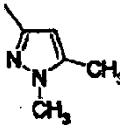
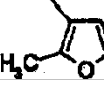
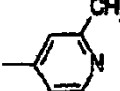
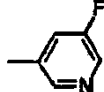
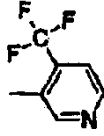
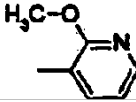


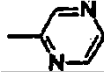

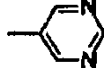
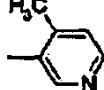
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1297		
1298		
1299		
1300		
1301		
1302		
1303		
1304		
1305		
1306		
1307		
1308		
1309		

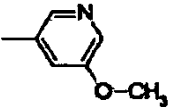
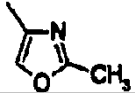
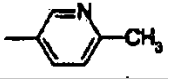


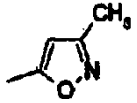
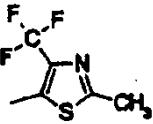
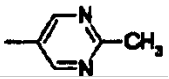
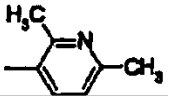
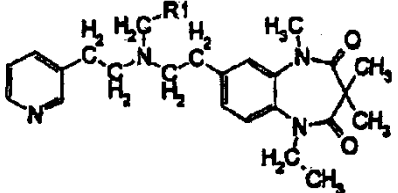
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1310		
1311		
1312		
1313		
1314		
1315		
1316		
1317		
1318		
1319		
1320		
1321		
1322		
1323		
1324		


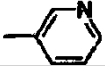
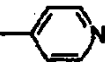
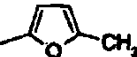
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1325		
1326		
		




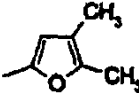
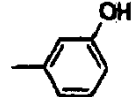

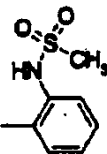
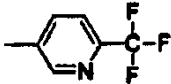
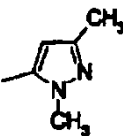

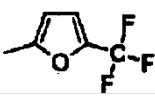
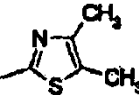
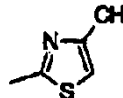
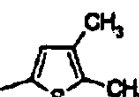
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1327		
1328		
1329		
1330		
1331		
1332		
1333		
1334		
1335		
1336		
1337		

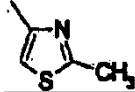
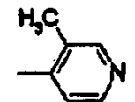
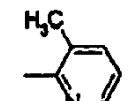
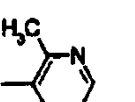
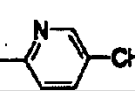
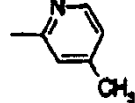
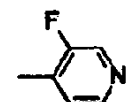
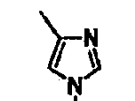
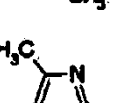
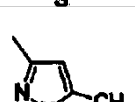
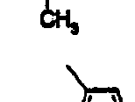
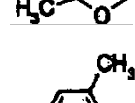

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1338		
1339		
1340		
1341		
1342		
1343		
1344		
1345		
1346		
1347		
1348		
1349		
1350		
1351		

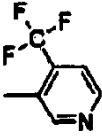
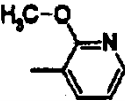


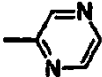

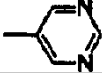
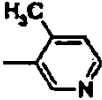
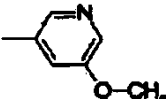
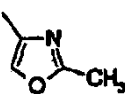
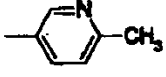


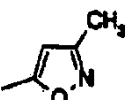
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1352		
1353		
1354		
1355		
1356		
1357		
1358		
1359		
1360		
1361		
1362		
1363		
1364		
1365		

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1366		
1367		
1368		
1369		
1370		
1371		
1372		
1373		
1374		
		

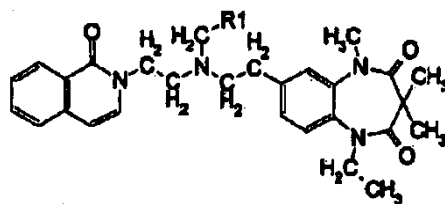
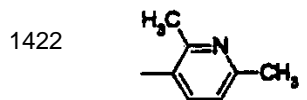
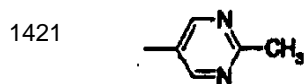
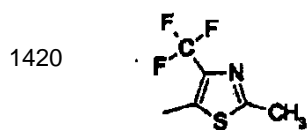
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1375		
1376		
1377		
1378		

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1379		
1380		
1381		
1382		
1383		
1384		
1385		
1386		
1387		
1388		
1389		
1390		
1391		
1392		

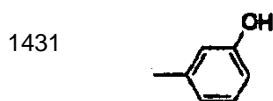
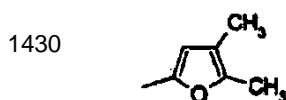
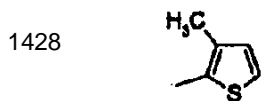
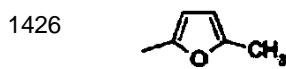
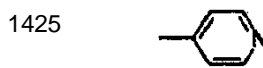
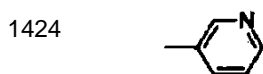
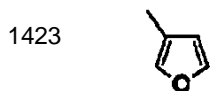
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1393		
1394		
1395		
1396		
1397		
1398		
1399		
1400		
1401		
1402		
1403		
1404		
1405		

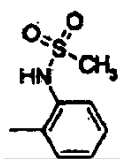
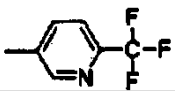
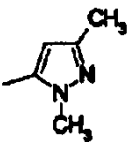
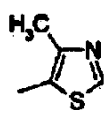
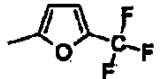
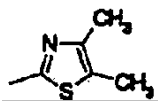
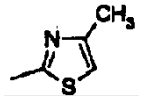
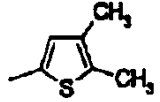
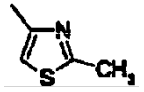
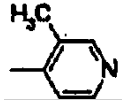
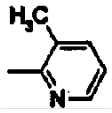
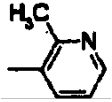
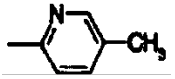
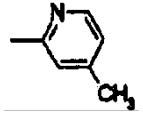
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1406		
1407		
1408		
1409		
1410		
1411		
1412		
1413		
1414		
1415		
1416		
1417		
1418		
1419		

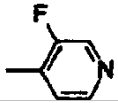

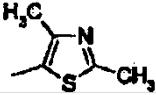
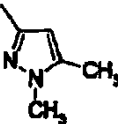
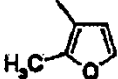
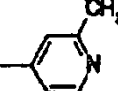
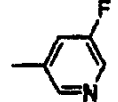
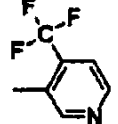
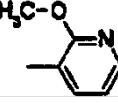


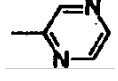

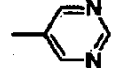
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
------------	----	---------

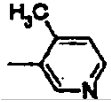
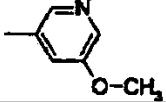
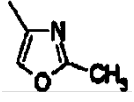
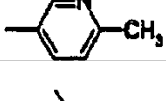


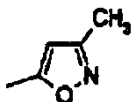
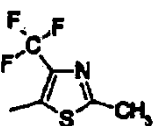
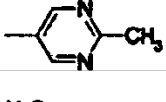
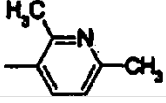


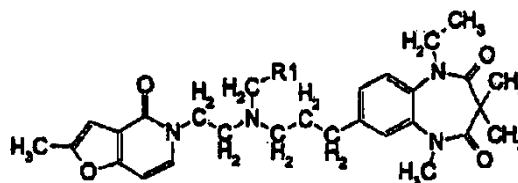
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
------------	----	---------


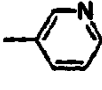
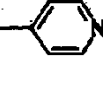


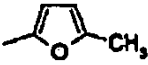

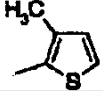

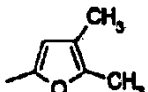
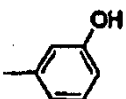

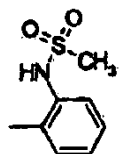
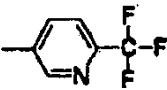
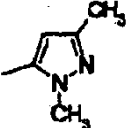
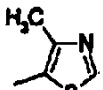
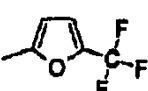
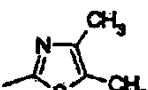
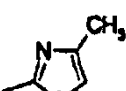
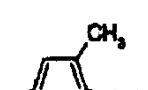
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1433		
1434		
1435		
1436		
1437		
1438		
1439		
1440		
1441		
1442		
1443		
1444		
1445		
1446		

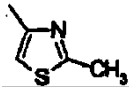
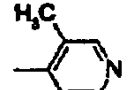
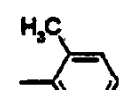
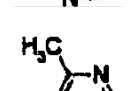
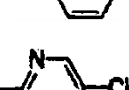
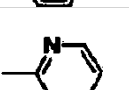
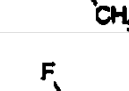
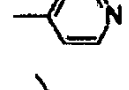
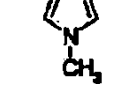
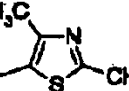
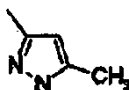

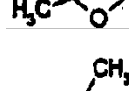
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1447		
1448		
1449		
1450		
1451		
1452		
1453		
1454		
1455		
1456		
1457		
1458		
1459		
1460		

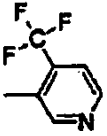
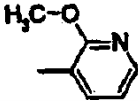


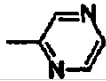

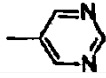
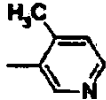
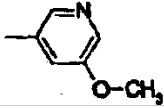
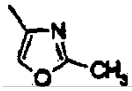
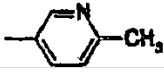


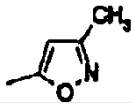
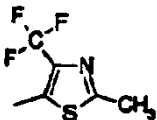
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1461		
1462		
1463		
1464		
1465		
1466		
1467		
1468		
1469		
1470		



Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1471		
1472		
1473		

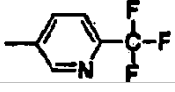
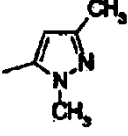
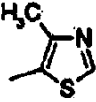
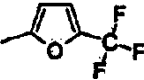
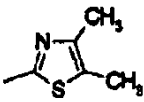
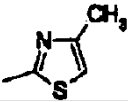
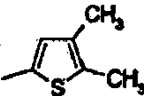
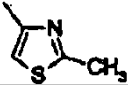
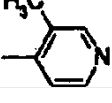
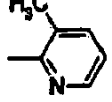
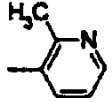
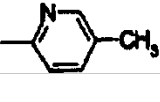
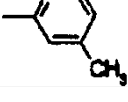
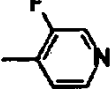
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1474		
1475		
1476		
1477		
1478		
1479		
1480		
1481		
1482		
1483		
1484		
1485		
1486		
1487		
1488		


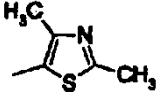
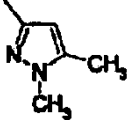
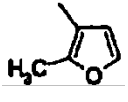
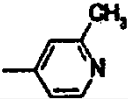
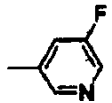
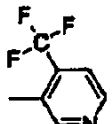
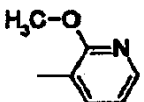
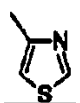
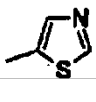
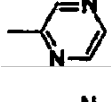
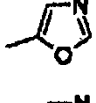
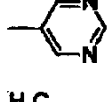
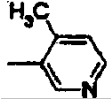
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1489		
1490		
1491		
1492		
1493		
1494		
1495		
1496		
1497		
1498		
1499		
1500		
1501		

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1502		
1503		
1504		
1505		
1506		
1507		
1508		
1509		
1510		
1511		
1512		
1513		
1514		
1515		
1516		

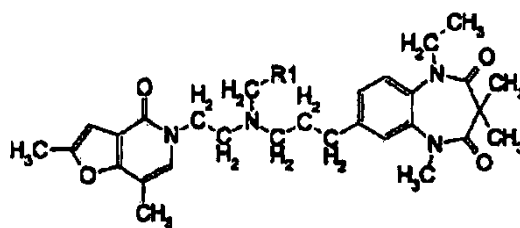
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1517		
1518		

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1519		
1520		
1521		
1522		
1523		
1524		
1525		
1526		
1527		
1528		
1529		




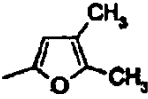
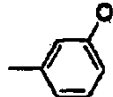

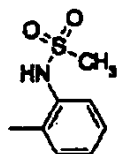
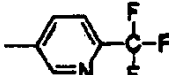
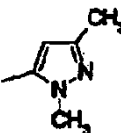
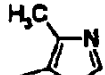
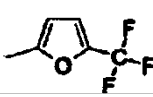
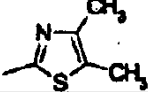
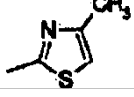
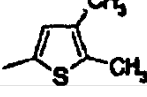
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1530		
1531		
1532		
1533		
1534		
1535		
1536		
1537		
1538		
1539		
1540		
1541		
1542		
1543		

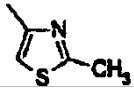
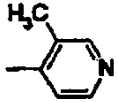
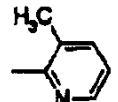
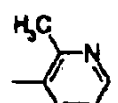
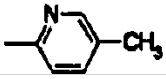
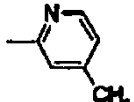
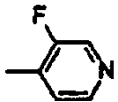
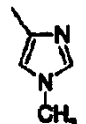
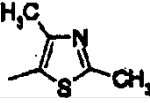
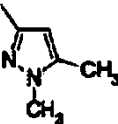
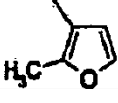
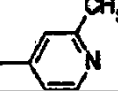
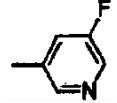
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1544		
1545		
1546		
1547		
1548		
1549		
1550		
1551		
1552		
1553		
1554		
1555		
1556		
1557		

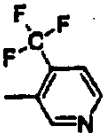
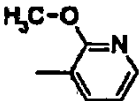


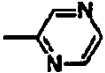

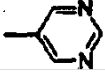
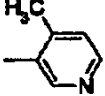
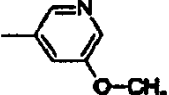
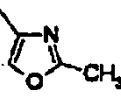
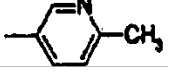


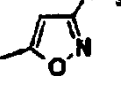
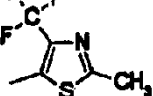
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1558		
1559		
1560		
1561		
1562		
1563		
1564		
1565		
1566		

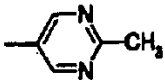
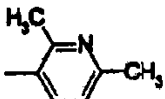


Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1567		
1568		
1569		
1570		

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1571		
1572		
1573		
1574		
1575		
1576		
1577		
1578		
1579		
1580		
1581		
1582		
1583		
1584		

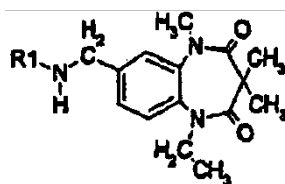
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1585		
1586		
1587		
1588		
1589		
1590		
1591		
1592		
1593		
1594		
1595		
1596		
1597		

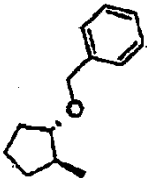
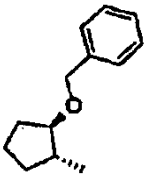
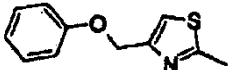
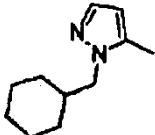
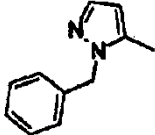
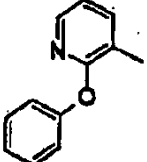
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1598		
1599		
1600		
1601		
1602		
1603		
1604		
1605		
1606		
1607		
1606		
1609		
1610		
1611		
1612		

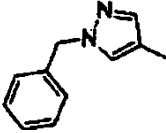
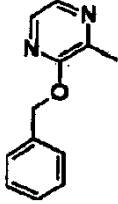
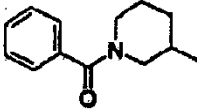
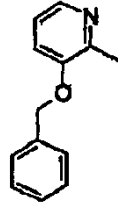
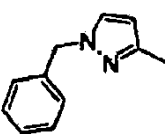
Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1613		
1614		

Ejemplos 1615 a 1625

5 Se obtuvieron los compuestos siguientes de la misma manera que en los Ejemplos anteriormente proporcionados, utilizando materiales de partida apropiados.



Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1615		460
1616		450
1617		465
1618		438
1619		432
1620		445

Ejemplo nº	R1	MS(M+1)
1621		432
1622		460
1623		483
1624		459
1625		432

Ensayo farmacológico 1

(1) Producción de líneas celulares CHO-K1 que expresan Kv1.5 humanas

5 Las líneas celulares CHO-K1 de expresión estable de canales Kv1.5 humanos se prepararon de la manera siguiente.

Se clonó ADNc de Kv1.5 humano de longitud completa a partir de una biblioteca de ADNc (producida por Stratagene). La secuencia de Kv1.5 humana obtenida correspondía a la secuencia descrita en FASEB J. 5:331-337, 1991.

15 El ADNc de Kv1.5 humano obtenido se insertó en un plásmido codificante de un promotor de CMV y un marcador de resistencia a G418 con el fin de producir un vector de expresión de Kv1.5. El vector de expresión de Kv1.5 humano se transfirió en células CHO-K1 mediante el método de lipofectamina. Tras cultivar las células en un medio F-12 (producido por Invitrogen Corp.) que contenía FBS al 10% (producido por Invitrogen Corp.) durante 3 o 4 días, se sustituyó el medio por un medio F-12 que contenía FBS que incluía 1.000 µg/ml de G418 (producido por Invitrogen Corp.) y se aislaron colonias individuales. Se cuantificó la cantidad de expresión de canal de Kv1.5 en las colonias individuales al nivel del ARNm mediante RT-PCR y después se cuantificó al nivel de proteínas mediante transferencia western. Finalmente, la corriente expresada se analizó mediante el método de fijación de membranas. Las líneas celulares que expresan una corriente de 200 pA o más por célula se seleccionaron como líneas celulares que expresan el canal para la medición de la actividad mediante el procedimiento de pinzamiento zonal de membrana.

(2) Producción de línea celular CHO que expresa GIRK1/4 humano

25 Las líneas celulares CHO de expresión estable de canales GIRK1/4 humanos se prepararon de la manera siguiente.

30 Se clonó ADNc de GIRK1 humano de longitud completa a partir de bibliotecas de ADNc derivadas de células HuH y de células HeLa. Se amplificó el ADNc de GIRK4 de longitud completa a partir de una biblioteca de ADNc de corazón humano (producido por Clontech Laboratories, Inc.) mediante PCR utilizando cebadores sintéticos mostrados en la Tabla 1, y se clonaron en el sitio de enzima de restricción Eco-RI de pCR-Blunt (producido por

Invitrogen Corporation) o en el sitio HincII de pUC118 (producido por Takara Bio, Inc.).

Tabla 1

Cebador	Secuencia	
hGIRK1-S	5'-ATGTCTGCACTCCGAAGAAAATTG-3*	SEC ID n°1
HGIBK1-A	5'-TTATGTGAAGCGATCAGAGTTC-3'	SEC ID n°2
hGIRK1-F2	5'-GCAGGGTACCCCTTCGTATTATGTCTGCACTCC-3'	SEC ID n°3
hGIRK1-A3	5'-GGTGTCTGCCGAGATTTGA-3'	SEC ID n°4
hGIRK1-A4	5'-CCGAGTGTAGGCGATCACCC-3'	SEC ID n°5
hGIRK4-S	5'-ATGGCTGGCGATTCTAGGAATGCC-3'	SEC ID n°6
hGIRK4-A	5'-TCTCACCGAGCCCCTGGCCTCCC-3'	SEC ID n°7
hGIRK4-S2	5'-AACCAGGACATGGAGATTGG-3'	SEC ID n°8
hGIRK4-2	5'-GAGAACAGAAAAGCGGACAC-3'	SEC ID n°9

5 Las secuencias de ADNc de GIRK1 y GIRK4 humanas obtenidas correspondían a secuencias conocidas (base de datos de NCBI: GIRK1 (NM_002239) y GIRK4 (NM_000890), respectivamente). Las secuencias de ADNc de GIRK1 y GIRK4 obtenidas se clonaron en el sitio de restricción Eco-RI de pCR-Blunt (disponible de Invitrogen Corporation) o en el sitio HincII de pUC118 (disponible de Takara Bio, Inc.). Se construyó un vector de expresión de GIRK4 mediante la inserción en el sitio BamHI-XhoI de pcDNA5/FRT. Se construyó un vector de expresión de GIRK1 mediante la inserción en el sitio KpnI-XhoI de pcDNA3.1(+) o pCAG_neo. Se transfectaron células FLP-IN-CHO (producidas por Invitrogen Corporation) con los vectores de expresión de GIRK1 y GIRK4 humanos mediante la utilización de lipofectamina 2000 (producida por Invitrogen Corporation) siguiendo el protocolo adjunto con el reactivo o utilizando un método de inducción electrónica ("Nucleofector Kit-T", producido por Amax). En primer lugar, las células transfectadas con el vector de expresión de GIRK4 se cultivaron en un medio F12 que contenía suero al 10% (producido por Sigma) suplementado con 600 µg/l de higromicina en un incubador con 5% de dióxido de carbono a 37°C. A continuación, las células que expresaban GIRK4 se transfectaron con el vector de expresión de GIRK1 y se cultivaron en medio F12 que contenía suero al 10% suplementado con 350 µg/ml de G418 y 600 µg/ml de higromicina en un incubador con 5% de dióxido de carbono a 37°C para seleccionar las líneas celulares que expresan GIRK1/4. Las poblaciones celulares cuyo crecimiento se observó tras aproximadamente 2 semanas se aislaron utilizando asas de clonación y las colonias individuales obtenidas se expandieron. Se extrajo el ARN a partir de las colonias individuales y se sintetizó ADNc de cadena sencilla con un kit de síntesis de ADNc (producido por Invitrogen Corporation) y se cuantificó la cantidad de expresión al nivel del ARNm mediante PCR en tiempo real (Applied Biosystems, Ltd.). Finalmente, se analizó la corriente expresada mediante el método de fijación de membranas descrito posteriormente. Se seleccionaron las líneas celulares que expresaban una corriente de 500 pA o más por cada célula como las líneas celulares que expresan canales para la medición de la actividad mediante el método de fijación de membranas.

30 (3) Medición de la corriente de canales iónicas mediante el método de fijación de membranas (línea celular CHO-K1 que expresa Kv1.5 humano)

35 Se llevó a cabo un experimento utilizando un diseño de fijación de membranas a temperatura ambiente (20°C a 26°C). Se montó una cámara de perfusión que presentaba un diámetro de 20 mm (caudal: aproximadamente 5 ml/min) sobre la pletina de un microscopio invertido de contraste de fases (fabricado por Nikon Corporation) situado sobre una mesa antivibraciones. Se introdujo en la cámara de perfusión un cubreobjetos recubierto con poli-L-lisina (producida por Sigma) (diámetro: 15 mm, fabricado por Matsunami Glass Ind., Ltd.) sobre el que se cultivaron células que expresan Kv1.5 humano.

40 Se aplicaron pulsos de estimulación despolarizantes y se registró la corriente iónica mediante la utilización de un amplificador de fijación de membrana (EPC-7 o EPC-7 PLUS, producidos por HEKA) y un ordenador personal (fabricado por IBM Corp.) en el que se había instalado software de captación y análisis de datos de corrientes de canales iónicos (PULSE 8.77, producido por HEKA). Se midió la corriente en la configuración de células completas de la técnica de fijación de membranas. Se aplicó la punta (resistencia: 2 a 4 MΩ) de una pipeta de vidrio borosilicato (fabricada por Sutter Instrument Co.) sobre la membrana celular mediante la utilización de un micromanipulador mecánico tridimensional (fabricado por Shoshin EM Corporation). La succión leve resultó en un sellado de gigaohmios (la resistencia de la pipeta se incrementó a más de 1 GΩ). A continuación, se aplicó una succión más potente para romper la membrana celular. Se corrigió utilizando un amplificador de fijación de membranas la corriente capacitiva derivada de la membrana celular. A continuación, se midió y se corrigió la resistencia en serie (Rs) entre la pipeta y el interior de la célula.

50 Se muestra a continuación la composición de la solución extracelular utilizada. A menos que se indique lo contrario, estos componentes se obtuvieron de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

NaCl	140 mM,
KCl	40 mM,

ES 2 477 221 T3

CaCl ₂	1,8 mM,
MgCl ₂	1 mM,
NaH ₂ PO ₄	0,33 mM,
HEPES	5 mM
Glucosa	5,5 mM (pH=7,4)

Se preparó cada compuesto de ensayo como solución madre concentrada 1000 veces que se disolvió en DMSO y después se diluyó en la solución extracelular.

- 5 A continuación se muestra la composición de la solución interna del electrodo. A menos que se indique lo contrario, estos componentes fueron obtenidos de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

KOH	100 mM,
KCl	40 mM,
Ácido aspártico	70 mM,
MgCl ₂	1 mM,
MgATP	5 mM,
K ₂ creatina fosfato	5 mM,
HEPES	5 mM,
EGTA	5 mM (pH 7,2)

- 10 (4) Medición de la corriente de canales iónicos mediante el método de fijación de membranas (línea celular CHO-K1 que expresa GIRK1/4 humano)

15 Se llevó a cabo un experimento utilizando un diseño de fijación de membranas a temperatura ambiente (20°C a 26°C). Se montó una cámara de perfusión que presentaba un diámetro de 20 mm (caudal: aproximadamente 5 ml/min) en la pletina de un microscopio invertido de contraste de fases (fabricado por Nikon Corporation) en una mesa antivibraciones. Se introdujo en la cámara de perfusión un cubreobjetos recubierto con poli-L-lisina (producida por Sigma) (diámetro: 15 mm, fabricada por Matsunami Glass Ind., Ltd.) sobre la que se cultivaron células que expresan GIRK1/4 humanas.

20 Se aplicaron pulsos de estimulación hiperpolarizantes y se registró la corriente iónica utilizando un amplificador de fijación de membranas (EPC-7 o EPC-7 PLUS, fabricado por HEKA) y un ordenador personal (fabricado por IBM Corp.) en el que se había instalado software para la captación y análisis de datos de corrientes de canales iónicos (PULSE 8.77, fabricado por HEKA). La corriente se midió en la configuración de células completas de la técnica de fijación de membranas. La punta (resistencia: 2 a 4 MΩ) de una pipeta de vidrio borosilicato (fabricada por Sutter Instrument Co.) se aplicó suavemente sobre la membrana celular utilizando un micromanipulador tridimensional (fabricado por Shoshin EM Corporation). La succión débil resultó en la formación de un sello de giga ohmios (la resistencia de la pipeta se incrementó hasta más de 1 GΩ). A continuación se aplicó una succión más fuerte para romper la membrana celular. Se corrigió la corriente capacitiva derivada de la membrana celular utilizando un amplificador de fijación de membranas. Seguidamente se midió y se corrigió la resistencia en serie (R_s) entre la pipeta y el interior de la célula.

30 A continuación se muestra la composición de la solución extracelular utilizada. A menos que se indique lo contrario, estos componentes se obtuvieron de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

NaCl	140 mM,
KCl	4 mM,
CaCl ₂	1,8 mM,
MgCl ₂	1 mM,
NaH ₂ PO ₄	0,33 mM,
HEPES	5 mM
Glucosa	5,5 mM (pH=7,4)

35 Cada compuesto de ensayo se preparó como solución madre concentrada 1000 veces que se disolvió en DMSO y después se diluyó en la solución extracelular.

40 La composición de la solución interna del electrodo utilizada se muestra a continuación. A menos que se indique lo contrario, estos componentes se obtuvieron de Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

KOH	100 mM,
KCl	40 mM,
Ácido aspártico	70 mM,
MgCl ₂	1 mM,
MgATP	5 mM,
K ₂ creatina fosfato	5 mM,

HEPES	5 mM,
EGTA	5 mM (pH 7,2)

5) Medición de la corriente de Kv1.5 humana

5 Aunque el potencial de membrana se mantuvo a -80 mV, se aplicaron pulsos despolarizantes (-80 mV durante 0,05 segundos→..+40 mV durante 0,2 segundos→..-40 mV durante 0,2 segundos→..80 mV durante 0,05 segundos) a una frecuencia de estimulación de 1 Hz con el fin de medir la corriente del canal Kv1.5. Más concretamente, en primer lugar, mientras se perfundía una solución extracelular que contenía DMSO al 0,1% y se mantenía el potencial de membrana a -80 mV, se aplicaron pulsos despolarizantes. La corriente obtenida durante la aplicación de los pulsos se registró como una corriente en ausencia de los compuestos de ensayo. A continuación, mientras se perfundía una solución extracelular que contenía 0,1 μM de un compuesto de ensayo y manteniendo el potencial de membrana a -80 mV, se aplicaron pulsos despolarizantes. Tras estabilizarse el efecto de inhibición del compuesto de ensayo, se registró la corriente. Se repitió el mismo procedimiento utilizando una solución extracelular que contenía 1 μM del compuesto de ensayo y después utilizando una solución extracelular que contenía 10 μM del compuesto de ensayo. Se registró la corriente obtenida utilizando la solución que contenía el compuesto de ensayo a cada concentración.

20 Se analizaron los datos mediante la utilización de la corriente final de etapa registrada durante la estimulación despolarizante de +40 mV. La "corriente final de etapa" se refiere a la corriente media que fluye durante un periodo de 195 a 199 milisegundos desde el inicio de la estimulación del pulso despolarizante de +40 mV.

Mediante la utilización de la corriente final de etapa en presencia del compuesto de ensayo y la corriente final de etapa en ausencia del compuesto de ensayo se calculó la corriente relativa en la solución que contenía el compuesto de ensayo a cada concentración, según la fórmula siguiente:

25 Corriente relativa =
(Corriente final de etapa en presencia del compuesto de ensayo) / (Corriente final de etapa en ausencia del compuesto de ensayo)

30 (6) Medición de la corriente de GIRK1/4 humana

30 Manteniendo el potencial de membrana a -80 mV, se aplicaron pulsos hiperpolarizantes (-80 mV durante 0,05 segundos→..-120 mV durante 0,2 segundos→..-60 mV durante 0,05 segundos) a una frecuencia de estimulación de 1 Hz con el fin de medir la corriente del canal GIRK1/4. Más concretamente, en primer lugar, mientras se perfundía una solución extracelular que contenía DMSO al 0,1% y manteniendo el potencial de membrana a -80 mV, se aplicaron pulsos hiperpolarizantes. La corriente obtenida durante la aplicación de los pulsos se registró como la corriente en ausencia de los compuestos de ensayo. A continuación, mientras se perfundía una solución extracelular que contenía 0,1 μM de un compuesto de ensayo y manteniendo el potencial de membrana a -80 mV, se aplicaron pulsos hiperpolarizantes. Tras estabilizarse el efecto de inhibición del compuesto de ensayo, se registró la corriente. Se repitió el mismo procedimiento utilizando una solución extracelular que contenía 1 μM del compuesto de ensayo y utilizando seguidamente una solución extracelular que contenía 10 μM del compuesto de ensayo. Se registró la corriente obtenida utilizando la solución que contenía el compuesto de ensayo a cada concentración.

45 Se analizaron los datos mediante la utilización de la corriente final de etapa registrada durante la estimulación despolarizante de -120 mV. La "corriente final de etapa" se refiere a la corriente media que fluye durante un periodo de 195 a 199 milisegundos desde el inicio de la estimulación del pulso despolarizante de -120 mV.

Mediante la utilización de la corriente final de etapa en presencia del compuesto de ensayo y la corriente final de etapa en ausencia del compuesto de ensayo se calculó la corriente relativa en la solución que contenía el compuesto de ensayo a cada concentración, según la fórmula siguiente:

50 Corriente relativa = (Corriente final de etapa en presencia del compuesto de ensayo) / (Corriente final de etapa en ausencia del compuesto de ensayo)

55 (7) Cálculo de la actividad de inhibición de la corriente del canal iónico Kv1.5 y de la corriente de los canales de GIRK1/4

La corriente para la inhibición al 50% de la corriente del canal Kv1.5 o la corriente de los canales de GIRK1/4 (valor IC₅₀) se calculó según la ecuación de regresión no lineal siguiente:

60 Corriente relativa = 1 / (1 + (concentración del compuesto) / IC₅₀)^{nH}, en la que nH es el coeficiente de Hill.

La Tabla 2 muestra los resultados del ensayo.

Tabla 2

Compuesto de ensayo	IC ₅₀ de KV1.5 (µM)
Compuesto del Ejemplo 10	0,62
Compuesto del Ejemplo 15	0,81
Compuesto del Ejemplo 16	0,51
Compuesto del Ejemplo 18	0,60
Compuesto del Ejemplo 35	0,94
Compuesto del Ejemplo 41	6,30
Compuesto del Ejemplo 42	1,70
Compuesto del Ejemplo 43	0,32
Compuesto del Ejemplo 48	0,30
Compuesto del Ejemplo 104	1,4
Compuesto del Ejemplo 317	0,63
Compuesto del Ejemplo 318	2,9
Compuesto del Ejemplo 330	0,86

Listado de secuencias

- 5 <110> OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
- <120> COMPUESTO QUE CONTIENE NITRÓGENO Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA
- 10 <130> P10-88
- <150> US 61/235.973
<151> 2009-08-21
- 15 <150> US 61/235.981
<151> 2009-08-21
- <150> US 61/235.983
<151> 2009-08-21
- 20 <150> US 61/359.686
<151> 2010-06-29
- <160> 9
- 25 <170> PatentIn versión 3.4
- <210> 1
<211> 25
<212> ADN
<213> Artificial
- <220>
<223> Cebador
- 35 <400> 1
- atgtctgcac tccgaaggaa atttg 25
- 40 <210> 2
<211> 22
<212> ADN
<213> Artificial
- 45 <220>
<223> Cebador
- <400> 2
- 50 ttatgtgaag cgatcagagt tc 22

ES 2 477 221 T3

<210> 3
<211> 33
<212> ADN
<213> Artificial
5
<220>
<223> Cebador

<400> 3
10
gcagggtacc ccttcgtatt atgtctgcac tcc 33

<210> 4
<211> 19
<212> ADN
<213> Artificial
15
<220>
<223> Cebador
20
<400> 4

ggtgtctgcc gagattga 19
25
<210> 5
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial
30
<220>
<223> Cebador

<400> 5
35
ccgagtgtag gcgatcacc 20

<210> 6
<211> 24
<212> ADN
<213> Artificial
40
<220>
<223> Cebador
45
<400> 6

atggctggcg attctaggaa tgcc 24
50
<210> 7
<211> 23
<212> ADN
<213> Artificial

<220>
<223> Cebador
55
<400> 7

tctcaccgag cccctggcct ccc 23
60
<210> 8
<211> 20
<212> ADN
<213> Artificial
65
<220>

ES 2 477 221 T3

<223> Cebador

<400> 8

5 aaccaggaca tggagattgg 20

<210> 9

<211> 20

<212> ADN

10 <213> Artificial

<220>

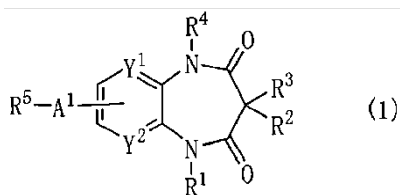
<223> Cebador

15 <400> 9

gagaacagga aagcggacac 20

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de diazepina representado por la fórmula general (1):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

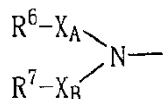
en el que R¹, R², R³ y R⁴ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₈ o alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆;

R² y R³ pueden unirse para formar alquilenno-C₁₋₆;

A¹ es alquilenno-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilos;

Y¹ e Y² son, cada uno independientemente, -N= o -CH=;

R⁵ es un grupo representado por:



en el que R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₈, arilo o grupo heterocíclico, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente;

R⁶ y R⁷ pueden unirse para formar un anillo conjuntamente con el grupo contiguo -X_A-N-X_B;

X_A y X_B son, cada uno independientemente, un enlace, alquilenno, alquilenno, -CO-, -SO₂- o -CONH-, en el que cada uno de entre las cadenas alquilenno y alquilenno puede contener opcionalmente uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en -S-, -C(=S)-, -SO₂-, -CO-, -O-, -NH-, -CONH- y -SO₂NH-, y el átomo de hidrógeno (H) unido al átomo de nitrógeno (N) en X_A y X_B se encuentra sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₆, fenil-alquilo-C₁₋₆ y fenilo.

2. Compuesto de diazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₈, arilo o grupo heterocíclico, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente y X_A y X_B son, cada uno independientemente, un enlace, alquilenno-C₁₋₆, alquilenno-C₂₋₆, -CO-, -SO₂-, alquilén-C₁₋₆-SO₂-, alquilén-C₁₋₆-CO-, alquilenno-C₂₋₆-CO-, alquilén-C₁₋₆-CO-N(alquil-C₁₋₆)-alquilenno-C₁₋₆-, -N(alquil-C₁₋₆)-alquilenno-C₁₋₆-, -CO-N(alquil-C₁₋₆)-alquilenno-C₁₋₆-, -O-alquilenno-C₁₋₆-, -N(fenil-alquilo-C₁₋₆)-alquilenno-C₁₋₆-, -CO-alquilén-C₁₋₆-CO-, -CO-NH-alquilenno-C₁₋₆-, -alquilén-C₁₋₆-N(alquil-C₁₋₆)-alquilenno-C₁₋₆-, -alquilén-C₁₋₆-N(alquil-C₁₋₆)-alquilén-C₁₋₆-O-, -alquilén-C₁₋₆-NH-alquilenno-C₁₋₆-, -alquilén-C₁₋₆-SO₂-NH-alquilenno-C₁₋₆-, -N(alquil-C₁₋₆)-CO-alquilenno-C₁₋₆-, -N(alquil-C₁₋₆)-alquilén-C₁₋₆-CO-, -N(alquil-C₁₋₆)-alquilén-C₁₋₆-N(alquil-C₁₋₆)-alquilenno-C₁₋₆-, -N(fenil)alquilén-C₁₋₆-CO-, -N(fenil)-alquilén-C₁₋₆-CO-, -NH-CO-, -NH-CO-alquilenno-C₁₋₆-, -NH-alquilenno-C₁₋₆-, -O-alquilén-C₁₋₆-CO-N(alquil-C₁₋₆)-alquilenno-C₁₋₆-, -O-alquilén-C₁₋₆-CO-, -NH-alquilén-C₁₋₆-CO-N(alquil-C₁₋₆)-alquilenno-C₁₋₆-, -S-alquilén-C₁₋₆-CO-N(alquil-C₁₋₆)-alquilenno-C₁₋₆-, -SO₂-N(alquil-C₁₋₆)-alquilenno-C₁₋₆-, -SO₂-NH-alquilenno-C₁₋₆-, alquilén-C₂₋₆-CO-N(alquil-C₁₋₆)-alquilenno-C₁₋₆-, alquilén-C₁₋₆-N(fenil-alquilo-C₁₋₆)-alquilenno-C₁₋₆-, -N(fenil-alquilo-C₁₋₆)-alquilenno-C₁₋₆-, -N(fenil)-alquilén-C₁₋₆-CO-N(alquil-C₁₋₆)-alquilenno-C₁₋₆-, o -CO-alquilén-C₁₋₆-O-CO-alquilén-C₁₋₆-O-.

3. Compuesto de diazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 2, en el que R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₈, arilo o grupos heterocíclicos monocíclicos o policíclicos saturados o insaturados que contienen por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre el grupo que consiste en oxígeno, azufre y nitrógeno, cada uno de los cuales se encuentra sustituido opcionalmente.

4. Compuesto de diazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3, en el que R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, cicloalquilo-C₃₋₈, fenilo, naftilo, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, 2,3-

5 dihidroimidazo[2,1-b]tiazolilo, benzotiazolilo, indolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, benzotienilo, bencimidazolilo, 2,3-dihidrobencimidazolilo, 2,3-dihidrobencofurilo, benzofurilo, indazolilo, furo[2,3-c]piridilo, 6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, 4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridilo, furo[2,3-b]piridilo, 6,7-dihidrofuro[2,5-b]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, 6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, 4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridilo, tieno[2,3-b]piridilo, 6,7-dihidrotieno[2,3-b]piridilo, benzo[1,3]dioxolilo, bencisoxazolilo, pirazolo[2,3-a]piridilo, indolizinilo, 2,3-dihidroindolilo, isoquinolilo, 1,2-dihidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1H-isoquinolilo, carbostirilo, 3,4-dihidrocarbostirilo, quinolilo, 1,4-dihidroquinolilo, 1,2-dihidroquinolilo, 3,4-dihidroquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, pirido[3,4-d]imidazolilo, pirido[2,3-d]imidazolilo, cromanilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolilo, 3,4-dihidroisoquinolilo, naftiridinilo, 1,4-benzodioxanilo, cinolinilo, quinoxalinilo, 2,3-dihidrobenz-1,4-oxazinilo, azetidino, 1,2,4-oxadiazolilo y azepanilo, cada uno de los cuales se encuentra sustituido opcionalmente.

10 5. Compuesto de diazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 4, en el que R⁶ y R⁷, cada uno independientemente, se seleccionan de entre el grupo que consiste en los sustituyentes (1) a (54) siguientes:

- 15 (1) hidrógeno;
- (2) alquilo-C₁₋₆;
- 20 (3) cicloalquilo-C₃₋₈ sustituido opcionalmente con uno o más fenil-alcoxi-C₁₋₆;
- (4) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en (4-1) a (4-27) siguientes:
- 25 (4-1) ciano;
- (4-2) hidroxilo;
- (4-3) halógeno;
- 30 (4-4) alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi-C₁₋₆, imidazolilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolilo y morfolinilo;
- (4-5) alcoxi-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en amino y alquilamino-C₁₋₆;
- 35 (4-6) piridilo;
- (4-7) tienilo;
- 40 (4-8) piperazinilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (4-9) fenilo;
- 45 (4-10) pirazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (4-11) pirimidinilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (4-12) piperidilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- 50 (4-13) furilo;
- (4-14) carboxi;
- 55 (4-15) alcoxicarbonilo-C₁₋₆;
- (4-16) amino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₆, alcanilo-C₁₋₆ y alquilsulfonilo-C₁₋₆;
- 60 (4-17) alquiltio-C₁₋₆;
- (4-18) triazolilo;
- (4-19) imidazolilo;
- 65 (4-20) pirrolidinilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;

- (4-21) alquilsulfonilo-C₁₋₆;
- 5 (4-22) alquilendioxi-C₁₋₄ sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;
- (4-23) nitro;
- (4-24) oxazolilo;
- 10 (4-25) tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (4-26) alcanóilo-C₁₋₆; y
- 15 (4-27) morfolinilo;
- (5) naftilo;
- (6) furilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con halógeno, carboxi, sulfo, piridiloxi, alcoxicarbonilo-C₁₋₆ y fenilo;
- 20 (7) tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₆, alquilendioxi-C₁₋₄, carboxi, halógeno, piridilo, alcoxi-C₁₋₆, alcoxicarbonilo-C₁₋₆, oxazolilo y furilo;
- (8) imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en fenilo, alquilo-C₁₋₆ y halógeno;
- 25 (9) pirazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con halógeno o alcoxi-C₁₋₆; cicloalquilo-C₃₋₈; halógeno, fenilo sustituido opcionalmente con alcoxi-C₁₋₆; furilo y tienilo;
- 30 (10) oxazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₆ y fenilo;
- (11) isoxazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consisten en fenilo, alquilo-C₁₋₆, tienilo y furilo;
- 35 (12) tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con halógeno o alcoxi-C₁₋₆; fenilo; fenoxi y alcanoilamino-C₁₋₆;
- (13) pirrolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₆ y alcoxicarbonilo-C₁₋₆;
- 40 (14) triazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- 45 (15) piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en los (15-1) a (15-14) siguientes:
- (15-1) halógeno;
- 50 (15-2) ciano;
- (15-3) amino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alcanóilo-C₁₋₆ y alquilsulfonilo-C₁₋₆;
- 55 (15-4) alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi-C₁₋₆, alcanoiloxi-C₁₋₆, cicloalquilamino-C₃₋₈, alquilamino-C₁₋₆, alcanoilamino-C₁₋₆, hidroxilo y pirrolidinilo sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilos;
- 60 (15-5) oxo;
- (15-6) hidroxilo;
- (15-7) alcoxi-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más fenilos;
- 65 (15-8) pirrolidinilo;

- (15-9) alcanoílo-C₁₋₆;
- (15-10) morfolinilo;
- 5 (15-11) fenoxi;
- (15-12) pirazolilo;
- (15-13) tienilo; y
- 10 (15-14) N-óxido
- (16) pirimidinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₆ y fenilo;
- 15 (17) piridazinilo;
- (18) pirazinilo sustituido opcionalmente con uno o más fenil-alcoxi-C₁₋₆;
- 20 (19) imidazo[2,1-b]tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;
- (20) tieno[2,3-b]pirazinilo;
- (21) 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más fenilos;
- 25 (22) benzotiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (23) indolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₆, alcanoílo-C₁₋₆ y halógeno;
- 30 (24) imidazo[1,2-a]piridilo o imidazo[1,5-a]piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (25) benzotienilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- 35 (26) bencimidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (27) 2,3-dihidrobenzo[b]furilo;
- 40 (28) benzofurilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;
- (29) indazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (30) furo[2,3-c]piridilo o 6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo y alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con alcoxi-C₁₋₆;
- 45 (31) furo[3,2-c]piridilo o 4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo, alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con halógeno o alcoxi-C₁₋₆, halógeno, furilo, piridilo y fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en amino y alcoxi-C₁₋₆;
- 50 (32) tieno[2,3-c]piridilo o 6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en grupo oxo y alquilo-C₁₋₆;
- 55 (33) tieno[3,2-c]piridilo o 4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo y alquilo-C₁₋₆;
- (34) tieno[2,3-b]piridilo;
- 60 (35) benzo[1,3]dioxolilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos;
- (36) bencisoxazolilo;
- 65 (37) pirazolo[2,3-a]piridilo;

- (38) indoliznilo;
- 5 (39) 2,3-dihidroindolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo, alquilo-C₁₋₆ y alcanóilo-C₁₋₆;
- (40) isoquinolilo o 1,2-dihidroisoquinolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₆, halógeno y oxo;
- 10 (41) 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;
- (42) quinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en amino sustituido opcionalmente con uno o dos alquilos C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆ y oxo;
- 15 (43) 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo C₁₋₆, piridil-alquilo-C₁₋₆, aralquilo, alcoxi-C₁₋₆ y oxo;
- (44) 1,2-dihidroquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en amino sustituido opcionalmente con uno o dos alquilos C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆ y oxo;
- 20 (45) cromanilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (46) 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;
- 25 (47) 3,4-dihidroisoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;
- (48) naftiridinilo;
- (49) 1,4-benzodioxanilo;
- 30 (50) cinolinilo;
- (51) quinoxalinilo;
- 35 (52) 2,3-dihidrobenzo-1,4-oxazinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₆ y oxo;
- (53) 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₆ y oxo; y
- 40 (54) piperidilo sustituido opcionalmente con uno o más aril-carbonilos.
6. Compuesto de diazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 5, en el que R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, (1), (4a), (6a), (7a), (8a), (9a), (10a), (11a), (12a), (15a), (16a), (17), (18), (23a), (24a), (24b), (26), (29), (30a), (30b), (31a), (31b), (32a), (32b), (33a), (33b), (35), (40a), (40b), (42a), (43a), (44a) y (53):
- 45 (1) hidrógeno;
- (4a) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en los (4-1), (4-2), (4-4), (4a-5), (4-10), (4a-16), (4-18), (4-19), (4-23), (4-26) y (4-27) siguientes:
- 50 (4-1) ciano;
- (4-2) hidroxilo;
- 55 (4-4) alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógenos, hidroxilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, alcoxi-C₁₋₆, imidazolilo y morfolinilo;
- (4a-5) alcoxi-C₁₋₆;
- 60 (4-10) pirazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (4a-16) amino sustituido opcionalmente con uno o más alquilsulfonilos C₁₋₆;
- 65 (4-18) triazolilo;

- (4-19) imidazolilo;
- (4-23) nitro;
- 5 (4-26) alcanoílo-C₁₋₆; y
- (4-27) morfolinilo;
- 10 (6a) furilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con halógeno;
- (7a) tienilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (8a) imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- 15 (9a) pirazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con alcoxi-C₁₋₆;
- (10a) oxazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (11a) isoxazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- 20 (12a) tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆ sustituidos opcionalmente con halógeno;
- (15a) piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en los (15-1) a (15-5), (15a-7), (15-9), (15-11), (15-12) y (15-14) siguientes:
- 25 (15-1) halógeno;
- (15-2) ciano;
- 30 (15-3) amino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alcanoílo-C₁₋₆ y alquilsulfonilo-C₁₋₆;
- (15-4) alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, alcoxi-C₁₋₆, alcanoiloxi-C₁₋₆, cicloalquilamino-C₃₋₈, alquilamino-C₁₋₆, alcanoilamino-C₁₋₆, hidroxilo y pirrolidinilo sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilos;
- 35 (15-5) oxo;
- (15a-7) alcoxi-C₁₋₆;
- 40 (15-9) alcanoílo-C₁₋₆;
- (15-11) fenoxi;
- 45 (15-12) pirazolilo; y
- (15-14) N-óxido;
- 50 (16a) pirimidinilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (17) piridazinilo;
- (18) pirazinilo sustituido opcionalmente con uno o más fenil-alcoxi-C₁₋₆;
- 55 (23a) indolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (24a) imidazo[1,2-a]piridilo;
- (24b) imidazo[1,5-a]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- 60 (26) bencimidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- (29) indazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C₁₋₆;
- 65 (30a) furo[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo y alquilo-C₁₋₆;

- (30b) 6,7-dihidrofuro[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo y alquilo-C₁₋₆;
- 5 (31a) furo[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo y alquilo-C₁₋₆;
- (31b) 4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo y alquilo-C₁₋₆ sustituido opcionalmente con halógeno o alcoxi-C₁₋₆;
- 10 (32a) tieno[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo y alquilo-C₁₋₆;
- (32b) 6,7-dihidrotieno[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo y alquilo-C₁₋₆;
- 15 (33a) tieno[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo y alquilo-C₁₋₆;
- 20 (33b) 4,5-dihidrotieno[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo y alquilo-C₁₋₆;
- (35a) benzo[1,3]dioxolilo;
- 25 (40a) isoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;
- (40b) 1,2-dihidroisoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo y alquilo-C₁₋₆;
- 30 (42a) quinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos;
- (43a) 1,2,3,4-tetrahydroquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en aralquilo (por ejemplo fenil-alquilo-C₁₋₆, etc.), piridil-alquilo-C₁₋₆ y oxo;
- 35 (44) 1,2-dihidroquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos; y
- (53) 2,3-dihidrobenzo[d]imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C₁₋₆ y oxo.
- 40 7. Compuesto de diazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 6, en el que R⁶ y R⁷ son, cada uno independientemente, fenilo, piridilo, pirazolilo, indolilo, 4,5-dihidrofuro[3,2-c]piridilo y 1,2-dihidroisoquinolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆ y alquilsulfonilamino-C₁₋₆.
- 45 8 Compuesto de diazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 7, que se selecciona de entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:
- 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(piridín-4-ilmetil)amino}propil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- 50 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(piridín-4-ilmetil)amino}etil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- 55 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}etil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino}etil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- 60 1-etil-3,3,5-trimetil-7-((N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-4-metil-N-(2-piridín-3-ilmetil)benzamida,
- 65 N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-piridín-3-

iletil)bencenosulfonamida,

7-[[N-bencil-N-(2-piridín-3-iletil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

5 N-(2-[[N-(2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil)-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona)fenil)metanosulfonamida;

7-[[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

10 1-Etil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

15 1-Etil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-piridín-3-iletil)acetamida.

20 9. Compuesto de diazepina según la reivindicación 8, que se selecciona de entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:

dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(piridín-4-ilmetil)amino}propil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

25 dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-3-il)etil]-N-(piridín-4-ilmetil)amino}etil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

30 dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-(2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}etil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino}etil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

35 dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-((N-[2-metilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

hidrocloruro de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-4-metil-N-(2-piridín-3-iletil)benzamida;

40 N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-N-(2-piridín-3-iletil)bencenosulfonamida,

hidrocloruro de 7-[[N-bencil-N-(2-piridín-3-iletil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

45 dihidrocloruro de N-(2-[[N-(2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil)-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona)fenil)metanosulfonamida,

50 7-[[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

1-etil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

55 1-etil-7-((N-(2-metoximetilpiridín-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona, y

hidrocloruro de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilmetil)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-piridín-3-iletil)acetamida.

60 10. Compuesto de diazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que Y¹ e Y² son, cada uno, -CH=.

65 11. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de diazepina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, y un vehículo farmacológicamente aceptable.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11 para la utilización en la prevención y/o el tratamiento de la arritmia.
- 5 13. Compuesto de diazepam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la utilización en la prevención y/o el tratamiento de la arritmia.
14. Utilización de un compuesto de diazepam o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para la producción de una composición farmacéutica.