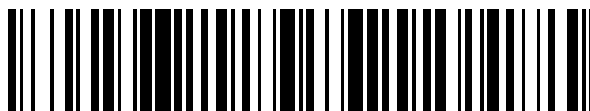


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 366**

51 Int. Cl.:

**C07D 243/12** (2006.01) **C07D 413/14** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01) **A61K 31/551** (2006.01)  
**C07D 401/14** (2006.01) **A61P 9/06** (2006.01)  
**C07D 491/04** (2006.01)  
**C07D 405/14** (2006.01)  
**C07D 417/14** (2006.01)  
**C07D 409/14** (2006.01)  
**C07D 495/04** (2006.01)  
**C07D 471/04** (2006.01)  
**C07D 513/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.02.2009 E 09713382 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2254873**

54 Título: **Compuesto de benzodiazepina y composición farmacéutica**

30 Prioridad:

**22.02.2008 JP 2008041296**  
**04.09.2008 JP 2008227368**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**15.09.2014**

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;**  
**OSHIYAMA, TAKASHI;**  
**TAIRA, SHINICHI;**  
**MENJO, YASUHIRO;**  
**YAMABE, HOKUTO;**  
**MATSUMURA, SHUUJI;**  
**UEDA, MASATAKA;**  
**KOGA, YASUO;**  
**TAI, KUNINORI;**  
**NAKAYAMA, SUNAO;**  
**ONOGAWA, TOSHIYUKI y**  
**TSUJIMAE, KENJI**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

ES 2 494 366 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

Compuesto de benzodiazepina y composición farmacéutica.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un compuesto de benzodiazepina y a una composición farmacéutica.

10 **Antecedentes de la técnica**

10 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 el pronóstico vital y a la CdV. Es conocido que la 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).

20 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).

25 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 taquicardia ventricular en entorchado ("torsades de pointes") (Trends Pharmacol. Soc. 22:240-246, 2001).

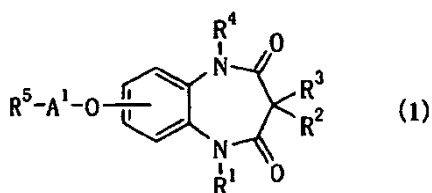
35 La corriente rectificadora retrasada de salida ultrarrápida de  $K^+$  ( $I_{Kur}$ ), la corriente de  $K^+$  codificada por Kv1.5, se ha identificado como un canal de  $K^+$  que se expresa específicamente sólo en las aurículas humanas (Cric. Res. 73:1061-1076, 1993, J. Physiol. 491:31-50, 1996, 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.

45 **Exposición de la invención**

50 En el contexto de la presente invención se ha realizado una investigación exhaustiva 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 diazepina representado por la fórmula general (1), posteriormente, podría ser el compuesto deseado. La presente invención se ha llevado a cabo basándose en los resultados anteriormente indicados.

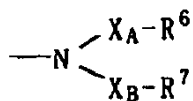
55 La presente invención proporciona compuestos de benzodiazepina y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de benzodiazepina tal como se resume en los ítems 1 a 8, a continuación.

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



60

o una sal del mismo, en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo inferior, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> puede encontrarse unidos formando un alquileno; A<sup>1</sup> es alquileno inferior sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo; y R<sup>5</sup> es un grupo representado por



en la que X<sub>A</sub> y X<sub>B</sub> son, cada uno independientemente, un enlace, alquileno inferior, alquilenilo inferior, -CO-, -SO<sub>2</sub>-, -SO<sub>2</sub>-alquileno inferior, -CO-alquileno inferior, -CO-alquilenilo inferior, alquileno inferior-N(alquilo inferior)-CO-alquilenilo inferior, alquileno inferior-N(alquilo inferior)-, alquileno inferior-N(alquilo inferior)-CO- o alquileno inferior -O-; y

R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, arilo o grupo heterocíclico.

Ítem 2. Un compuesto de benzodiazepina representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo según el Ítem 1,

en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, arilo o grupo heterocíclico monocíclico o policíclico saturado o insaturado que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre oxígeno, azufre y nitrógeno.

Ítem 3. Un compuesto de benzodiazepina representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo según el Ítem 2,

en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, triazolilo, 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, benzotienilo, benzimidazolilo, 2,3-dihidrobenzo[b]furilo, benzofurilo, indazolilo, furo[2,3-c]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, tieno[2,3-b]piridilo, benzo[1,3]dioxolilo, bencisoxazolilo, pirazolo[2,3-a]piridilo, indolizínilo, 2,3-dihidroindolilo, isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1H-isoquinolilo, carbostirilo, 3,4-dihidrocarbostirilo, quinolilo, cromanilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolilo, naftiridinilo, 1,4-benzodioxanilo, cinolinilo, quinoxalinilo, o 2,3-dihidrobenz-1,4-oxazinilo, cada uno de los cuales se encuentra sustituido opcionalmente.

Ítem 4. Un compuesto de benzodiazepina representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo según el Ítem 3,

en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada uno, uno de (1) a (52) a continuación:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo inferior,
- (3) cicloalquilo inferior,
- (4) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en (4-1) a (4-25) a continuación:

- (4-1) ciano,
- (4-2) hidroxilo,
- (4-3) halógeno,
- (4-4) alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, imidazolilo y morfolinilo,
- (4-5) alcoxi inferior sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en amino y alquilamino inferior,
- (4-6) piridilo,
- (4-7) tienilo,
- (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,
- (4-11) pirimidinilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores,
- (4-12) piperidilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores,
- (4-13) furilo,
- (4-14) carboxi,
- (4-15) alcoxycarbonilo inferior,
- (4-16) amino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que

- consiste en alcanoilo inferior y alquilsulfonilo inferior,  
 (4-17) alquiltio inferior,  
 (4-18) triazolilo,  
 (4-19) imidazolilo,  
 5 (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,  
 (4-23) nitro,  
 (4-24) oxazolilo, y  
 10 (4-25) tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores,
- (5) naftilo,  
 (6) furilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo inferior sustituido opcionalmente con halógeno, carboxi, sulfo, piridiloxi, alcoxycarbonilo inferior y fenilo,  
 15 (7) tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo inferior, alquilendioxi inferior, carboxi, halógeno, piridilo, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, oxazolilo y furilo,  
 (8) imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en fenilo, alquilo inferior y halógeno,  
 20 (9) pirazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo inferior sustituido opcionalmente con halógeno, halógeno, fenilo sustituido opcionalmente con alcoxi inferior, furilo y tienilo,  
 (10) oxazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo inferior y fenilo,  
 25 (11) isoxazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en fenilo, alquilo inferior, tienilo y furilo,  
 (12) tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo inferior sustituido opcionalmente con alcoxi inferior, fenilo y alcanoilamino inferior,  
 (13) pirrolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste  
 30 en alquilo inferior y alcoxycarbonilo inferior,  
 (14) triazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores,  
 (15) piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo inferior sustituido opcionalmente con halógeno, oxo, hidroxí, alcoxi inferior, halógeno, pirrolidinilo, morfolinilo y tienilo,  
 35 (16) pirimidinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo inferior y fenilo,  
 (17) piridazinilo,  
 (18) pirazinilo,  
 (19) imidazo[2,1-b]tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos,  
 40 (20) tieno[2,3-b]pirazinilo,  
 (21) 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más fenilos,  
 (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 en alquilo inferior, alcanoilo inferior y halógeno,  
 45 (24) imidazo[1,2-a]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores,  
 (25) benzotienilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores,  
 (26) bencimidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores,  
 (27) 2,3-dihidrobenzo[b]furilo,  
 (28) benzofurilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos,  
 50 (29) indazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores,  
 (30) furo[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo y alquilo inferior,  
 (31) furo[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo, alquilo inferior sustituido opcionalmente con halógeno, halógeno, furilo, piridilo y fenilo sustituido  
 55 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en amino y alcoxi inferior,  
 (32) tieno[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en grupo oxo y alquilo inferior,  
 (33) tieno[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo y alquilo inferior,  
 60 (34) tieno[2,3-b]piridilo,  
 (35) benzo[1,3]dioxolilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos,  
 (36) bencisoxazolilo,  
 (37) pirazolo[2,3-a]piridilo,  
 65 (38) indolizinilo,  
 (39) 2,3-dihidroindolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo

que consiste en oxo, alquilo inferior y alcanilo inferior,

(40) isoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y oxo,

(41) 1,2,3,4-tetrahidro-1H-isoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos,

(42) carbostirilo sustituido opcionalmente con uno o más alcoxi inferior,

(43) 3,4-dihidrocabostirilo sustituido opcionalmente con uno o más alcoxi inferior,

(44) quinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en 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-dihidro-10-isoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos,

(48) naftiridinilo,

(49) 1,4-benzodioxanilo,

(50) cinolinilo,

(51) quinoxalinilo, o

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

Ítem 5. Un compuesto de benzodiazepina representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo según el Ítem 4, en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada uno, uno de (4a), (6a), (7a), (15a), (30a), (31a), (32a), (33a), (40a) y (44a) a continuación:

(4a) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en (4a-1), (4a-4) y (4-6):

(4a-1) ciano,

(4a-4) alquilo inferior sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, y

(4a-6) piridilo,

(6a) furilo,

(7a) tienilo,

(15a) piridilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos inferiores,

(30a) furo[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos,

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

(32a) tieno[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos,

(33a) tieno[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos,

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

(44a) quinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos.

Ítem 6. Un compuesto de benzodiazepina representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo según el Ítem 5, que se selecciona de entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:

trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-il metilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4] diacepín-2,4-diona,

trihidrocloruro de 3,3,5-trimetil-1-propil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-il metilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4] diacepín-2,4-diona,

trihidrocloruro de 1,5-dietil-3,3-dimetil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-il metilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4] diacepín-2,4-diona,

trihidrocloruro de 1,3,3,5-tetrametil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetil amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4] diacepín-2,4-diona,

dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]piridín-4-ilinmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4] diacepín-2,4-diona,

dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4] diacepín-2,4-diona,

dihidrocloruro de N-metil-N-(2-{piridín-4-ilmetil-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4] diacepín-7-iloxi)propil]amino}etil)benzamida,

dihidrocloruro de 1,3,3,5-tetrametil-7-{3-[(2-metilbehzil)-(2-piridín-3-iletíl)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4] diacepín-2,4-diona,

trihidrocloruro de 1,3,3,5-tetrametil-7-0-[(2-piridín-3-iletíl)-(quinolin-4-il metil)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4] diacepín-2,4-diona,

trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(3-metilpiridín-4-ilmetil)-(2-piridín-3-iletíl)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4] diacepín-2,4-diona,

dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(2-oxo-2H-quinolin-1-il)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4] diacepín-2,4-diona,

- dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{{2-(7-oxo-7H-thieno[2,3-c]piridín-6-il)etil}piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 4-({{3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil}-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etilamino]metil)benzonitrilo,  
 5 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{{2-1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil}thiophen-3-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-7-(3-{furán-2-ilmetil-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]aminopropoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 7-(3-[benzil-(2-piridín-3-ilet)amino]propoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 10 3-({{3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil}-[2-piridín-3-ilet]amino}metil)benzonitrilo,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{{2-piridín-3-ilbenzil}-[2-piridín-3-ilet]amino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 4-({{3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil}-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino}metil)benzonitrilo,  
 15 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{{2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil}-[4-trifluorometilbencil]amino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{{2-metilbencil}-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 20 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{{2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil}tiofén-2-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{{2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil}piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 25 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{{2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil}piridín-3-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{{2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-ilet)piridín-3-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{{2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil}-[4-metilpiridín-3-ilmetil]amino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 30 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{{2-metilpiridín-3-ilmetil}-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{{4-metilpiridín-3-ilmetil}-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 35 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{{2-metilpiridín-3-ilmetil}-[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{{2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil}-[2-propilpiridín-3-ilmetil]amino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 hidrocloreuro de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-N-(2-piridín-3-ilet)benzenosulfonamida,  
 40 dihidrocloruro de 7-((3-{{2,6-dimetilpiridín-3-ilmetil}-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}propoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 hidrocloreuro de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-N-(2-piridín-3-ilet)benzamida, y  
 N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]benzenosulfonamida.

**Ítem 7.** Composición farmacéutica que comprende un compuesto de benzodiazepina representado por la fórmula (1) o una sal del mismo según las reivindicaciones 1 a 6 y un portador farmacológicamente aceptable.

- 50 **Ítem 8.** Un compuesto de benzodiazepina representado por la fórmula (1) o una sal del mismo según los Ítems 1 a 6, para la utilización en la prevención o tratamiento de la arritmia.

Los grupos representados por  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $A^1$ ,  $X_A$  y  $X_B$  en la memoria se indican a continuación.

- 55 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 oxígeno, azufre y nitrógeno. Más preferentemente el grupo heterocíclico puede ser un grupo tal como:

- 60 - grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 elementos, preferentemente de 5 o 6 elementos, que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo y sus N-óxidos, 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.), dihidrotriazinil-4,5-dihidro-1,2,4-triazinilo, 2,5-dihidro-1,2,4-triazinilo, etc., etc.
- 65 - grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 elementos, preferentemente de 5 o 6 elementos, que contiene 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidínilo, piperidínilo, pirazolidínilo,

piperazinilo, etc.

- 5 - grupo heterocíclico insaturado condensado de 7 a 12 elementos que contiene 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo indolilo, dihidroindolilo (por ejemplo 2,3-dihidroindolilo, etc.), isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroisoquinolilo (por ejemplo 3,4-dihidro-1H-isoquinolilo, etc.), tetrahidroisoquinolilo (por ejemplo 1,2,3,4-tetrahidro-1H-isoquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, etc.), carbostirilo, dihidrocarbostirilo (por ejemplo 3,4-dihidrocarbostirilo, etc.), indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo tetrazolopiridazinilo (por ejemplo tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.), dihidrotriazolopiridazinilo, imidazopiridilo (por ejemplo imidazo[1,2-a]piridilo, etc.), naftiridinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirazolopiridilo (por ejemplo pirazolo[2,3-a]piridilo, etc.), etc.
- 10 - grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 elementos, preferentemente de 5 o 6 elementos, que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo furilo, etc.
- 15 - grupo heterocíclico insaturado condensado de 7 a 12 elementos que contiene 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.), dihidrobenzoxazinilo (por ejemplo 2,3-dihidrobenz-1,4-oxazinilo, etc.), benzodioxolilo (benzo[1,3]dioxolilo, etc.), etc.
- 20 - grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 elementos, preferentemente de 5 o 6 elementos, que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.), etc.
- 25 - grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 elementos, preferentemente de 5 o 6 elementos, que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo morfolinilo, etc.
- 30 - grupo heterocíclico insaturado de 7 a 12 elementos que contiene 1 a 2 átomos de oxígeno y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, bencisoxazolilo, furopiridilo (por ejemplo furo[2,3-b]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, etc.), etc.
- 35 - grupo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 elementos, preferentemente de 5 o 6 elementos, que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo tiazolilo, 1,2-tiazolilo, tiazolinilo, tiadiazolilo (por ejemplo 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, etc.), etc.
- 40 - grupo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 elementos, preferentemente de 5 o 6 elementos, que contiene un átomo de azufre, por ejemplo tienilo, etc.
- 45 - grupo heterocíclico insaturado condensado de 7 a 12 elementos que contiene 1 a 3 átomos de azufre, por ejemplo benzotienilo (por ejemplo benzo[b]tienilo, etc.).
- 50 - grupo heterocíclico insaturado condensado de 7 a 12 elementos que contiene 1 a 2 átomos de azufre y 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, tienopiridilo (por ejemplo tieno[2,3-b]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-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. y similares, en el que dicho grupo heterocíclico puede sustituirse con uno o más sustituyentes adecuados.

La expresión "alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo lineales o ramificados 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.

55 La expresión "alquileo inferior" se refiere a grupos alquileo lineales o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, tales como metileno, etileno, trimetileno, 2-metiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1-metiltrimetileno, metilmetileno, etilmetileno, tetrametileno, pentametileno y hexametileno.

60 La expresión "cicloalquilo inferior" se refiere a un cicloalquilo lineal o ramificado con 3 a 6 átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

La expresión "alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi lineales o ramificados 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.

65 El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

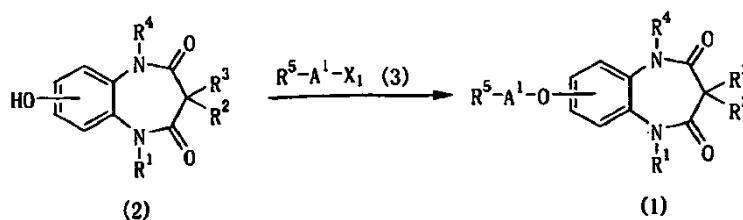
La expresión "alquilendioxi inferior" se refiere a grupos de alquileo lineal o ramificado con 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilendioxi, etilendioxi, trimetilendioxi y tetrametilendioxi.

- 5 La expresión "alcanoilo inferior" se refiere a grupos alcanoilo lineales o ramificados con 1 a 6 átomos de carbono, tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, terc-butilcarbonilo y hexanoilo.

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

- 10 El compuesto de benzodiazepina de la presente invención representado por la fórmula (1) o su sal puede producirse mediante, por ejemplo, los procedimientos mostrados en las fórmulas de reacción a continuación.

#### Fórmula de reacción 1



- 15 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $A^1$  son los indicados anteriormente, y  $X_1$  es halógeno o hidroxilo.

- 20 La reacción del compuesto de fórmula (2) con el compuesto de fórmula (3) en la que  $X_1$  es halógeno puede llevarse a cabo en un solvente inerte habitual o sin utilizar ningún solvente en presencia o en ausencia de un compuesto básico.

- 25 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 tales como metanol, etanol e isopropanol, cetonaes tales como acetona y metil-etil-cetona, solventes polares tales como dimetilformamida (DMF), dimetil-sulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica y acetonitrilo, y solventes mixtos de dichos solventes.

- 30 El compuesto básico puede seleccionarse de entre diversos compuestos conocidos. Entre los ejemplos de dichos compuestos 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]noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeceno-7 (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). Estos compuestos básicos pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más. Estos compuestos básicos pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más.

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

- 45 El compuesto de fórmula (3) habitualmente se utiliza en una cantidad de por lo menos 0,5 moles, y preferentemente de 0,5 a 10 moles, por cada mol del compuesto de fórmula (2).

El compuesto básico habitualmente se utiliza en una cantidad de 0,5 a 10 moles, y preferentemente de 0,5 a 6 moles, por cada mol del compuesto de fórmula (2).

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

La reacción del compuesto de fórmula (2) con el compuesto de fórmula (3) en la que  $X_1$  es hidroxilo se lleva a cabo en un solvente apropiado en presencia de un agente de condensación.

- 55 Entre los ejemplos de solventes utilizables en la presente memoria se incluyen agua, 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, éteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo y acetato de isopropilo, alcoholes tales como metanol, etanol,



isopropanol, propanol, butanol, 3-metoxi-1-butanol, etil-Cellosolve y metil-Cellosolve, solventes polares apróticos tales como acetonitrilo, piridina, acetona, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y triamida hexametilfosfórica, y mezclas de dichos solventes.

5 Entre los ejemplos de agentes de condensación se incluyen azocarboxilatos, tales como azodicarboxilato de di-terc-butilo, azodicarboxamida de N,N,N',N'-tetrametilo, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, azodicarboxilato de dietilo y compuestos de fósforo tales como trifenilfosfina y tri-n-butilfosfina.

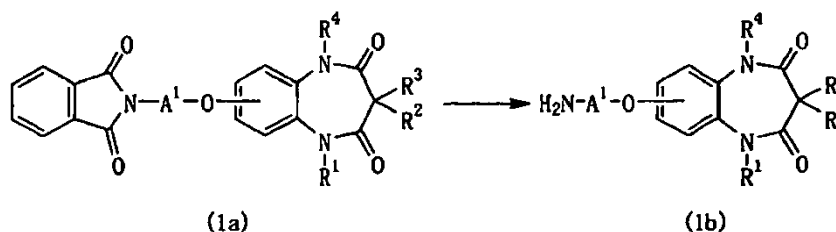
10 En dicha reacción, el compuesto de fórmula (3) habitualmente se utiliza en una cantidad de por lo menos 1 mol, y preferentemente de 1 a 2 moles, por cada mol del compuesto (2).

El agente de condensación habitualmente se utiliza en una cantidad de por lo menos 1 mol, y preferentemente de 1 a 2 moles, por cada mol del compuesto (2).

15 La reacción se produce habitualmente a una temperatura de entre 0°C y 200°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150°C, y se completa en aproximadamente 1 a aproximadamente 10 horas.

#### Fórmula de reacción 2

20



en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y A<sub>1</sub> son los indicados anteriormente.

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

30 Entre los ejemplos de solventes utilizados para 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, tetrahidrofurano y dimetoxietano, ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo, y solventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y triamida hexametilfosfórica, y mezclas de dichos solventes. Entre otros ejemplos de solventes utilizados para la reacción se incluyen alcoholes tales como metanol, etanol, propanol, butanol, 3-metoxi-1-butanol, etil-Cellosolve o metil-Cellosolve, acetonitrilo, piridina, acetona y mezclas de dichos solventes.

35 La hidrazina habitualmente se utiliza en una cantidad de por lo menos 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles por cada mol del compuesto (1a).

40 La reacción se produce habitualmente a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 120°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, y habitualmente se completa en aproximadamente 0,5 a aproximadamente 5 horas.

45 La hidrólisis del compuesto de fórmula (1a) se lleva a cabo en un solvente apropiado o sin utilizar ningún solvente, en presencia de un ácido o un compuesto básico.

50 Entre los ejemplos de solventes utilizables en la presente memoria se incluyen agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol e isopropanol, cetonas tales como acetona y metil-etil-cetona, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano y dimetil-éter de etilenglicol, ácidos grasos tales como ácido acético y ácido fórmico, y mezclas de dichos solventes.

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, y ácidos sulfónicos tales como ácido p-toluenosulfónico.

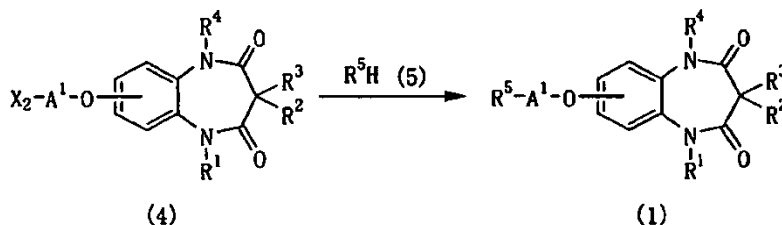
55 Entre los ejemplos de compuestos básicos se incluyen carbonatos de metal, tales como carbonato sódico y carbonato potásico, e hidróxidos metálicos, tales como hidróxido sódico e hidróxido potásico.

La reacción se produce habitualmente a una temperatura de entre temperatura ambiente y aproximadamente 200°C,

y preferentemente a una temperatura de entre la ambiente y aproximadamente 150°C, y habitualmente se completa en aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 25 horas.

Fórmula de reacción 3

5

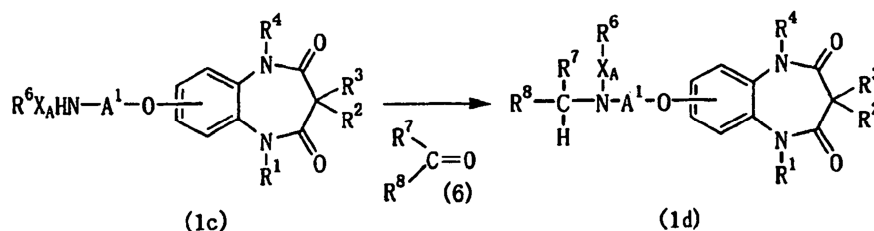


en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $A_1$  son los indicados anteriormente, y  $X_2$  es halógeno, alcanosulfoniloxi o arilsulfoniloxi.

10 La reacción del compuesto de fórmula (4) con el compuesto de fórmula (5) se lleva a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (3), en la que  $X_1$  es halógeno, con el compuesto de fórmula (2) en la fórmula de reacción 1.

Fórmula de reacción 4

15



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  y  $A_1$  son los indicados anteriormente, y  $R^8$  es hidrógeno o alquilo inferior,

20 con la condición de que la fracción alquilenos de  $-CHR^7R^8$  contiene no más de 6 átomos de carbono, y  $-CHR^8$  es igual a  $X_B$  en el que se encuentra contenido alquilenos.

Se llevó a cabo la reacción del compuesto de fórmula (1c) y el compuesto de fórmula (6), por ejemplo, en presencia de un agente reductor en un solvente adecuado o sin utilizar ningún solvente.

25

Son ejemplos de solventes utilizables en la presente memoria, agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol y etilenglicol; acetonitrilo, ácidos alifáticos tales como ácido fórmico y ácido acético, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglisma y diglisma, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno y xileno, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, dicloroetano, cloroformo y tetracloruro de carbono, y mezclas de dichos solventes, etc.

30

Son ejemplos de agentes reductores, ácidos alifáticos tales como ácido fórmico y ácido acético, sales de metal alcalino de ácido alifático, tales como formato sódico y acetato sódico, agentes reductores hidruro tales como borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico e hidruro de aluminio-litio, mezclas de dichos agentes reductores hidruro, mezclas de ácidos alifáticos o sales de metal alcalino de ácido alifático con agentes reductores hidruro, agentes reductores de hidrogenación catalíticos tales como negro de paladio, carbono de paladio, óxido de platino, negro de platino, níquel de Raney, etc.

35

En el caso de que se utilice un ácido alifático tal como ácido fórmico, o una sal de metal alcalino de ácido alifático tal como formato sódico o acetato sódico como agente reductor, una temperatura de reacción adecuada habitualmente es de entre la temperatura ambiente y aproximadamente 200°C, y preferentemente de entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 150°C. La reacción habitualmente se completa en aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 10 horas. Dichos ácidos alifáticos y sales de metal alcalino de ácido alifático habitualmente se utilizan en un amplio exceso respecto al compuesto de fórmula (1c).

45

En el caso de que se utilice un agente reductor hidruro, una temperatura de reacción adecuada habitualmente es de entre aproximadamente -80°C y aproximadamente 100°C, y preferentemente de entre aproximadamente -80°C y aproximadamente 70°C. La reacción habitualmente se completa en aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 60 horas. El agente reductor hidruro habitualmente 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 (1c). En particular, en el caso de que se utilice

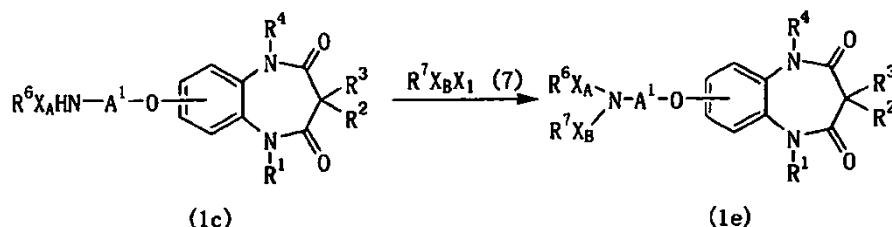
50

hidruro de aluminio-litio como agente reductor hidruro, resulta preferible utilizar éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, monoglisma, diglima o éteres similares, o benceno, tolueno, xileno o hidrocarburos aromáticos similares a modo de solvente. Pueden introducirse trimetilamina, trietilamina, *N*-etil-diisopropilamina o aminas similares, o tamices moleculares 3A (MS-3A), tamices moleculares 4A (MS-4A) o tamices moleculares similares, en el sistema de reacción de la reacción.

En el caso de que se utilice un agente reductor de hidrogenación catalítico, la reacción habitualmente 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, habitualmente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20 atm, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 atm, o en presencia de ácido fórmico, formato amónico, ciclohexeno, hidrato de hidrazina o donante de hidrógenos similar. La reacción habitualmente se completa en aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas. El agente reductor de hidrogenación catalítico habitualmente 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, en relación al compuesto de fórmula (1c).

En la reacción del compuesto de fórmula (1c) con el compuesto de fórmula (6), el compuesto de fórmula (6) habitualmente se utiliza en una cantidad de por lo menos 1 mol, y preferentemente de 1 a 5 moles, por cada mol del compuesto de fórmula (1c).

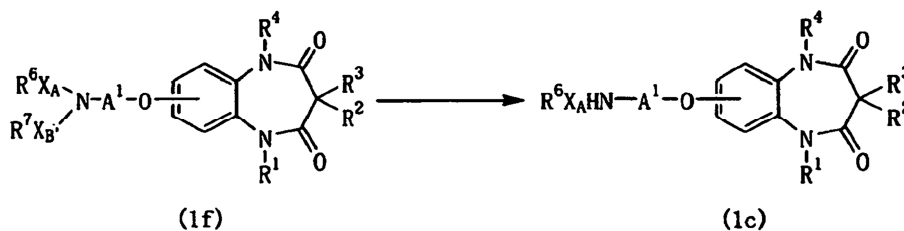
#### Fórmula de reacción 5



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $X_A$ ,  $X_B$ ,  $A^1$  y  $X_1$  son los indicados anteriormente.

La reacción del compuesto de fórmula (1c) con el compuesto de fórmula (7) se lleva a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (3) con el compuesto de fórmula (2) en la fórmula de reacción 1.

#### Fórmula de reacción 6



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $R^7$ ,  $X_A$  y  $A_1$  son los indicados anteriormente, y  $X_B$  es  $-SO_2-$  o  $-CO-$ .

La reacción de conversión del compuesto de fórmula (1f) en el compuesto de fórmula (1c) puede llevarse a cabo mediante hidrólisis. La reacción de hidrólisis se lleva a cabo en un solvente apropiado o sin utilizar ningún solvente, en presencia de un ácido o un compuesto básico.

Entre los ejemplos de solventes útiles se incluyen agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol 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 y triamida hexametilfosfórica y mezclas de dichos solventes.

Entre los ejemplos de ácidos útiles se incluyen ácidos minerales tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido bromhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido fórmico y ácido acético, ácido tioglicólico, ácido trifluoroacético y ácido sulfónico (por ejemplo ácido *p*-toluenosulfónico). Dichos ácidos pueden utilizarse individualmente o en combinación.

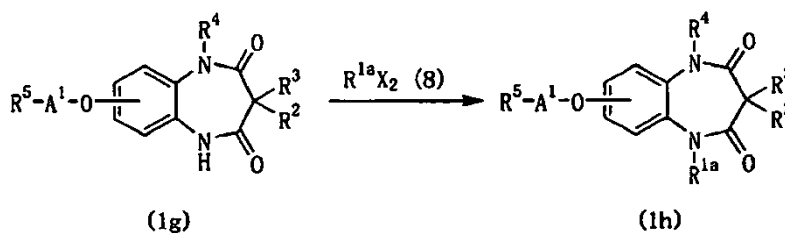
Entre los ejemplos de compuestos básicos útiles se incluyen carbonatos tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico, e hidróxidos metálicos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio e hidróxido de litio. Dichos compuestos básicos pueden utilizarse individualmente o en una combinación.

Habitualmente se utiliza un compuesto ácido o básico en una cantidad de por lo menos 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 moles por cada mol del compuesto (1f).

La reacción se produce ventajosamente habitualmente a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 200°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150°C, y habitualmente finaliza en aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 80 horas.

En la fórmula de reacción 6, en el caso de que  $X_B$  en el compuesto de fórmula (1f) sea  $-SO_2-$ , el compuesto de fórmula (1c) puede producirse fácilmente a partir del compuesto de fórmula (1f) al actuar el tiol sobre el compuesto bajo condiciones básicas. Puede utilizarse cualquier compuesto básico en la reacción de hidrólisis anteriormente indicada. Entre los ejemplos de tioles se incluyen mercaptanos aromáticos tales como tiofenol, alquiltioles inferiores tales como ácido tioglicólico, etc. La reacción se lleva a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción de hidrólisis anteriormente indicada, excepto en que habitualmente se utiliza tiol en una cantidad de por lo menos 0,5 moles, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 moles por cada mol del compuesto de fórmula (1f).

#### Fórmula de reacción 7

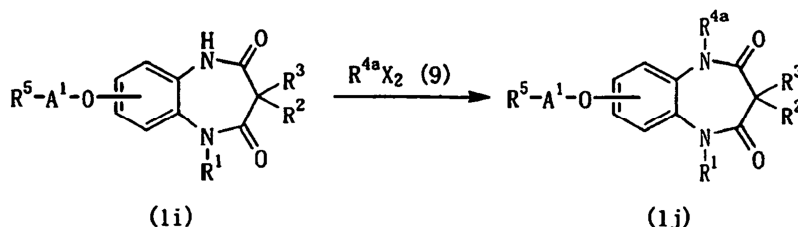


en la que  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $A^1$  y  $X_2$  son los indicados anteriormente, y  $R^{1a}$  es alquilo inferior.

La reacción del compuesto de fórmula (1g) con el compuesto de fórmula (8) se lleva a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (3), en la que  $X_1$  es halógeno, con el compuesto de fórmula (2) en la fórmula de reacción 1.

En el caso de que  $R^4$  en el compuesto de fórmula (1g) sea hidrógeno en la reacción, puede producirse un compuesto en el que la primera y quinta posiciones del esqueleto benzodiazepina se sustituyen simultáneamente con  $R^{1a}$ .

#### Fórmula de reacción 8



en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$ ,  $A^1$  y  $X_2$  son los indicados anteriormente, y  $R^{4a}$  es alquilo inferior.

La reacción del compuesto de fórmula (1i) con el compuesto de fórmula (9) se llevó a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (3), en la que  $X_1$  es halógeno, con el compuesto de fórmula (2) en la fórmula de reacción 1.

En el caso de que  $R^1$  en el compuesto de fórmula (1i) sea hidrógeno en la reacción, puede producirse un compuesto en el que la primera y quinta posiciones del esqueleto benzodiazepina se sustituyen simultáneamente con  $R^{4a}$ .



seguidamente el anhídrido carboxílico se hace reaccionar con amina (11), un método en el que un éster de ácido carboxílico (12) se hace reaccionar con amina (11) a una presión y temperatura elevadas, un método en el que un haluro de ácido carboxílico (12), es decir, un haluro de ácido carboxílico, se hace reaccionar con amina (11), etc.

5 El anhídrido ácido mixto utilizado en el método de anhídrido ácido mixto (A) puede obtenerse mediante la reacción de Schotten-Baumann conocida, y el anhídrido ácido mixto obtenido se hace reaccionar con amina (11), habitualmente sin aislamiento, produciendo de esta manera el compuesto de fórmula (13). La reacción de Schotten-Baumann se lleva a cabo en presencia de un compuesto básico. Entre los compuestos básicos utilizables se incluyen compuestos utilizados convencionalmente en la reacción de Schotten-Baumann, tales como trietilamina, 10 trimetilamina, piridina, dimetilalanilina, N-etildisopropilamina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo(4.3.0)noneno-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo(5.4.0)undeceno-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y otras bases orgánicas, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico y otros carbonatos, hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio y otros hidróxidos metálicos, hidruro potásico, hidruro sódico, potasio, sodio, amida sódica, alcoholatos metálicos tales como metilato sódico y 15 etilato sódico, y otras bases inorgánicas, etc. La reacción habitualmente se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 150°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, habitualmente durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 10 horas, y preferentemente durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 5 horas. La reacción del anhídrido ácido mixto obtenido con amina (11) habitualmente se lleva a cabo a una temperatura de entre aproximadamente -20°C y 20 aproximadamente 150°C, y preferentemente de entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 50°C, habitualmente durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 horas, y preferentemente durante aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 25 horas. Generalmente, el método del anhídrido ácido mixto se lleva a cabo en un solvente. Pueden utilizarse los solventes utilizados para los métodos convencionales de anhídrido ácido mixto.

25 Entre los ejemplos de solventes utilizables se incluyen cloroformo, diclorometano, dicloroetano, tetracloruro de carbono y otros hidrocarburos halogenados; benceno, tolueno, xileno y otros hidrocarburos aromáticos, éter dietílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano, dimetoxietano y otros éteres; acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de isopropilo y otros ésteres; N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, triamida hexametilfosfórico y otros solventes polares apróticos, mezclas de los mismos, etc. Entre los ejemplos de halocarboxilatos de alquilo utilizables en el método del anhídrido ácido mixto se incluyen cloroformato de metilo, bromoformato de metilo, cloformato de etilo, bromoformato de etilo, cloroformato de isobutilo, etc. En este método, se utilizan preferentemente ácido carboxílico (12), un halocarboxilato de alquilo y amina (11) en cantidades equimolares, aunque cada uno de halocarboxilato de alquilo y ácido carboxílico (12) también puede utilizarse en una cantidad de entre aproximadamente 1 y 35 aproximadamente 1,5 moles por cada mol de amina (11).

El método (C), en el que se lleva a cabo una reacción de condensación en presencia de un agente activador, se lleva a cabo en un solvente adecuado en presencia o en ausencia de un compuesto básico. Entre los solventes y compuestos básicos utilizables en el presente método se incluyen los indicados a continuación como solventes y 40 compuestos básicos utilizables en el método en el que se hace reaccionar un haluro de ácido carboxílico con amina (11) indicada anteriormente como uno de los otros métodos (D). Una cantidad adecuada de agente activador es por lo menos 1 mol, y preferentemente 1 a 5 moles por cada mol de amina (11). Al utilizar WSC como agente activador, la adición de 1-hidroxibenzotriazol al sistema de reacción permite que se produzca la reacción ventajosamente. La reacción se lleva a cabo habitualmente a una temperatura de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 45 180°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150°C, y habitualmente se completa en aproximadamente 5 minutos a 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 (11), indicado anteriormente como uno de los otros métodos (D), la reacción se lleva a cabo en presencia de un 50 compuesto básico en un solvente adecuado. Entre los compuestos básicos utilizables se incluyen una amplia diversidad de compuestos básicos conocidos, tales como los utilizados en la reacción de Schotten-Baumann indicada anteriormente. Entre los solventes utilizables se incluyen, además de los utilizables en el método de anhídrido ácido mixto, metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, 3-metoxi-1-butanol, etil-Cellosolve, metil-Cellosolve y otros alcoholes; acetonitrilo, piridina, acetona, agua, etc. La proporción entre el haluro de ácido carboxílico y la amina (11) no se encuentra limitada y puede seleccionarse convenientemente de un amplio intervalo. Habitualmente resulta adecuado utilizar, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente entre 55 aproximadamente 1 y aproximadamente 5 moles del haluro de ácido carboxílico por cada mol de amina (11). La reacción se lleva a cabo habitualmente a una temperatura de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 180°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150°C, y habitualmente se completa en aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 horas.

La reacción de formación de enlace amida mostrada en la fórmula de reacción 10 también puede llevarse a cabo haciendo reaccionar ácido carboxílico (12) con amina (11) en presencia de un compuesto de fósforo que sirve de agente de condensación, tal como trifenilfosfina, cloruro de difenilfosfinilo, cloridato de fenil-N-fenilfosforamida, 65 clorofosfato de dietilo, cianofosfato de dietilo, azida difenilfosfórica, cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico o similares.

La reacción se lleva a cabo en presencia de un solvente y un compuesto básico utilizable para el método en el que un haluro de ácido carboxílico se hace reaccionar con amina (11), habitualmente a una temperatura de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 150°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C, y habitualmente se completa en aproximadamente 5 minutos a aproximadamente 30 horas. Resulta adecuado utilizar cada uno de agente de condensación y ácido carboxílico (12) en cantidades de por lo menos aproximadamente 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 moles por cada mol de amina (11).

La reacción de conversión del compuesto de fórmula (13) en el compuesto de fórmula (14) puede llevarse a cabo mediante, por ejemplo, (1) la reducción del compuesto de fórmula (13) en un solvente adecuado utilizando un agente reductor de hidrogenación catalítico, o (2) la reducción del compuesto de fórmula (13) en un solvente inerte adecuado utilizando como agente reductor una mezcla de un ácido con un metal o sal metálico, una mezcla de un metal o sal metálico con un hidróxido, sulfuro o sal amónico de metal alcalino, o similar.

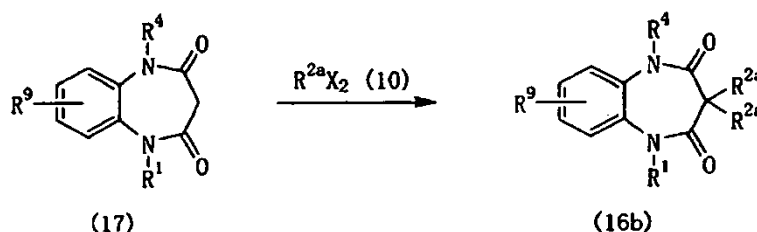
En el caso de que se utilice el método (1), en el que se utiliza un agente de hidrogenación catalítica, son ejemplos de solventes utilizables, agua, ácido acético, alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; hidrocarburos tales como n-hexano y ciclohexano; éteres tales como dioxano, tetrahydrofurano, 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; mezclas de dichos solventes, etc. Entre los ejemplos de agentes reductores de hidrogenación catalíticos utilizables se incluyen paladio, negro de paladio, carbono de paladio, carbono de platino, platino, negro de platino, óxido de platino, cromito de cobre, níquel de Raney, etc. Habitualmente se utiliza un agente reductor en una cantidad entre aproximadamente 0,02 veces superior y una cantidad igual al peso del compuesto de fórmula (13). La temperatura de reacción habitualmente es de entre aproximadamente -20°C y aproximadamente 150°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C. La presión de hidrógeno habitualmente es de entre aproximadamente 1 y 10 atm. La reacción habitualmente se completa en aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 horas. Puede introducirse un ácido, tal como ácido clorhídrico, en el sistema de reacción.

En el caso de que se utilice el método (2), anteriormente, puede utilizarse a modo de 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 sódico, un sulfuro tal como sulfuro amónico, solución acuosa de amonio o una sal amónica tal como cloruro amónico. Son ejemplos de solventes inertes, agua, ácido acético, alcoholes tales como metanol y etanol, éteres tales como dioxano, mezclas de dichos solventes, etc. Las condiciones para la reacción de reducción pueden seleccionarse convenientemente según el agente reductor que deba utilizarse. Por ejemplo, en el caso de que se utilice una mezcla de cloruro de estaño (II) y ácido clorhídrico como agente reductor, resulta ventajoso llevar a cabo la reacción a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150°C durante aproximadamente 0,5 y aproximadamente 10 horas. Se utiliza un agente reductor en una cantidad de por lo menos 1 mol, y preferentemente de entre aproximadamente 1 y 5 moles, por cada mol de compuesto de fórmula (13).

La reacción de conversión del compuesto de fórmula (14) en el compuesto de fórmula (15) se lleva a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (11) con el compuesto de fórmula (12).

La reacción del compuesto de fórmula (15) con el compuesto de fórmula (8) se lleva a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (1g) con el compuesto de fórmula (8) en la fórmula de reacción 7.

#### Fórmula de reacción 11



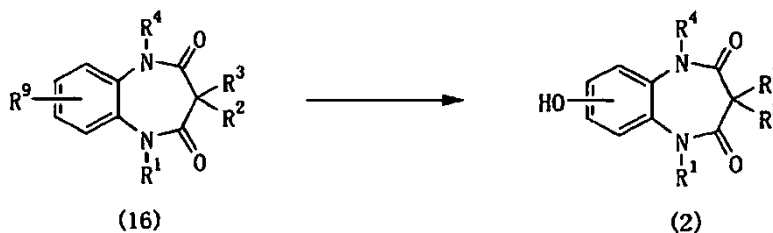
en la que  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^4$ ,  $R^9$  y  $X_2$  son los indicados anteriormente.

La reacción del compuesto de fórmula (17) con el compuesto de fórmula (10) se llevó a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (3), en la que  $X_1$  es halógeno, con el compuesto de fórmula (2) en la fórmula de reacción 1.

En el caso de que  $R^1$  y/o  $R^4$  sea hidrógeno en la reacción del compuesto de fórmula (17) y el compuesto de fórmula

(10), el átomo de hidrógeno puede sustituirse por R<sup>2a</sup>.

Fórmula de reacción 12



5

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son los indicados anteriormente.

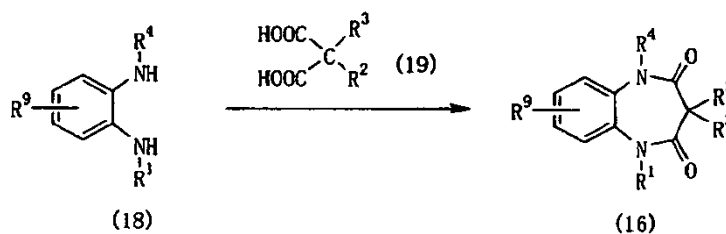
10 La reacción de conversión del compuesto de fórmula (16) en el compuesto de fórmula (2) puede llevarse a cabo en un solvente adecuado en presencia de un ácido. Entre los ejemplos de solventes se incluyen agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol e isopropanol, éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano y éter dietílico, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, cloroformo y tetracloruro de carbono, solventes polares tales como acetonitrilo y mezclas de dichos solventes. 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 dichos yoduros y ácidos de Lewis. La reacción se produce habitualmente a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 200°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150°C, y habitualmente se completa en aproximadamente 0,5 a aproximadamente 25 horas. Habitualmente se utiliza un ácido en una cantidad de 1 a 10 moles, y preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 moles por cada mol del compuesto de fórmula (16).

15

El compuesto de fórmula (16) puede prepararse utilizando los procedimientos mostrados en las fórmulas de reacción 13 y 14, posteriormente.

25

Fórmula de reacción 13



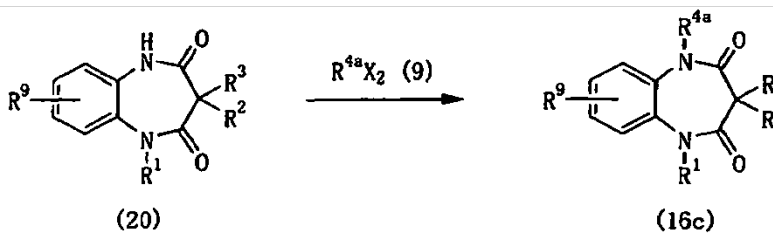
30

en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>9</sup> son los indicados anteriormente.

La reacción del compuesto de fórmula (18) con el compuesto de fórmula (19) se lleva a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (11) con el compuesto de fórmula (12) en la fórmula de reacción 10.

35

Fórmula de reacción 14



40

en la que R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4a</sup> y R<sup>9</sup> son los indicados anteriormente.

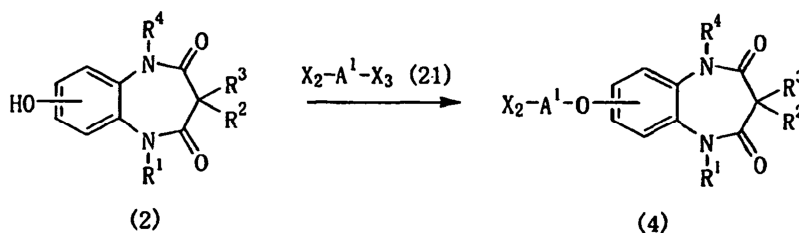
La reacción del compuesto de fórmula (20) con el compuesto de fórmula (9) se lleva a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (1i) con el compuesto de fórmula (9) en la fórmula de reacción 8.



En el caso de que R<sup>1</sup> en el compuesto de fórmula (20) sea hidrógeno en la reacción, puede producirse un compuesto en el que la primera y quinta posiciones del esqueleto benzodiazepina se sustituyen simultáneamente con R<sup>4a</sup>.

El compuesto de fórmula 4, que se utiliza como material de partida en la fórmula de reacción anteriormente indicada, puede producirse fácilmente mediante el procedimiento mostrado en la fórmula de reacción a continuación.

Fórmula de reacción 15



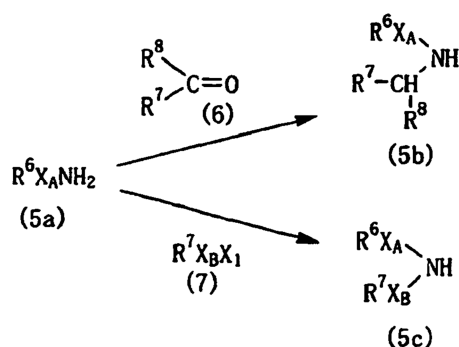
en la que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A<sup>1</sup> y X<sub>2</sub> son los indicados anteriormente, y X<sub>3</sub> es halógeno.

La reacción del compuesto de fórmula (4) con el compuesto de fórmula (21) se lleva a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (3), en la que X<sub>1</sub> es halógeno, con el compuesto de fórmula (2) en la fórmula de reacción 1.

X<sub>2</sub> en el compuesto de fórmula (2) puede sustituirse por otro átomo de halógeno mediante la adición del mismo a un solvente apropiado con un haluro de metal alcalino, y calentamiento bajo reflujo. Entre los ejemplos de haluros de metal alcalino se incluyen yoduro sódico, bromuro sódico, fluoruro sódico, cloruro sódico, yoduro potásico, bromuro potásico, fluoruro potásico, cloruro potásico, etc. Entre los ejemplos de solventes para el intercambio de halógenos se incluyen cetonas tales como acetona, 2-butanona, éteres tales como dioxano, tetrahydrofurano, éter dietílico, dimetil-éter de dietilenglicol y dimetil-éter de etilenglicol, y ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo. Dichos solventes pueden utilizarse individualmente o en una combinación de dos o más. Habitualmente se utiliza un haluro de metal alcalino en una cantidad de por lo menos 1 mol, y preferentemente de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 moles por cada mol del compuesto de fórmula (4). Se continuo el reflujo bajo calentamiento hasta finalizar la reacción. Por ejemplo, preferentemente se continuó el reflujo bajo calentamiento durante aproximadamente 1 a aproximadamente 15 horas. La temperatura de reflujo bajo calentamiento varía según el solvente que debe utilizarse, y habitualmente es de aproximadamente 0°C a aproximadamente 150°C, y preferentemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 100°C.

El compuesto de fórmula (5), que se utiliza como material de partida, puede producirse fácilmente mediante el procedimiento mostrado en la fórmula de reacción a continuación.

Fórmula de reacción 16



en la que R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X<sub>A</sub>, X<sub>B</sub>, X<sub>1</sub> y R<sup>8</sup> son los indicados anteriormente.

La reacción del compuesto de fórmula (5a) con el compuesto de fórmula (6) se lleva a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (1c) con el compuesto de fórmula (6) en la fórmula de reacción 4.

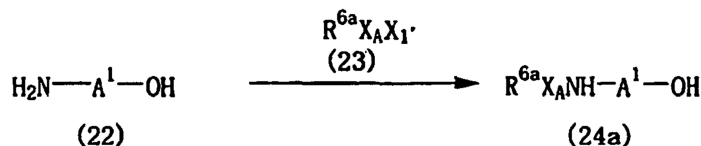
La reacción del compuesto de fórmula (5a) con el compuesto de fórmula (7) se lleva a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (1c) con el compuesto de fórmula (7) en la fórmula

de reacción 5.

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

El material de partida (24) utilizado en la fórmula de reacción 18, posteriormente, puede prepararse fácilmente mediante el procedimiento mostrado en la fórmula de reacción 17.

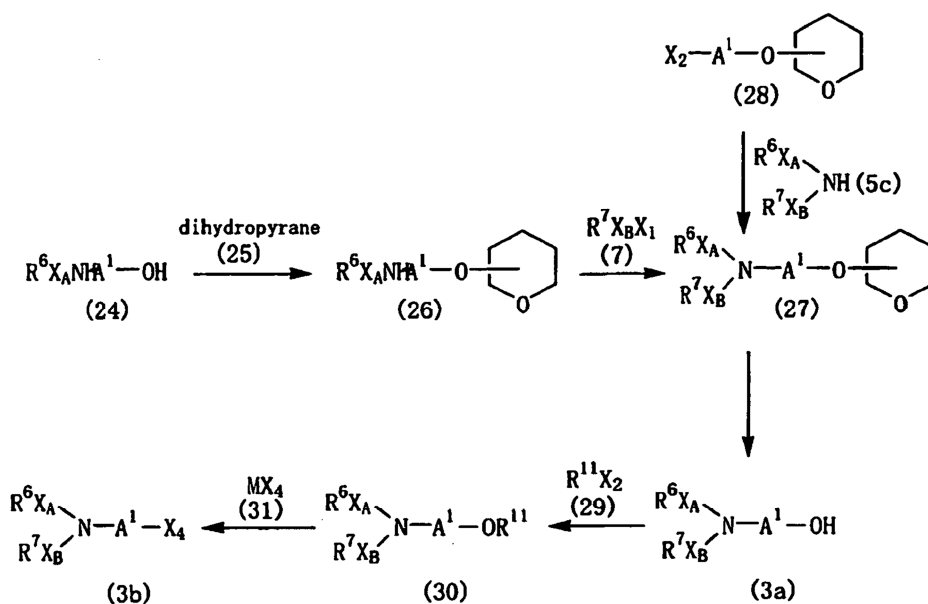
Fórmula de reacción 17



en la que A<sup>1</sup> y X<sub>A</sub> son los indicados anteriormente, X<sub>1</sub> es halógeno y R<sup>6a</sup> es igual a R<sup>6</sup> definido anteriormente, excluyendo el átomo de hidrógeno.

La reacción del compuesto de fórmula (22) con el compuesto de fórmula (23) se lleva a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (2) con el compuesto de fórmula (3) en la fórmula de reacción 1.

Fórmula de reacción 18



en la que R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, X<sub>A</sub>, X<sub>B</sub>, A<sup>1</sup> y X<sub>2</sub> son los indicados anteriormente, y R<sup>11</sup> es alquilsulfonilo inferior. X<sub>4</sub> es halógeno y M es metal alcalino, tal como sodio, potasio, etc.

Entre los ejemplos de grupos de alquilsulfonilo inferior representados por R<sup>11</sup> se incluyen grupos alquilsulfonilo-C<sub>1-6</sub> lineales o ramificados, tales como metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, terc-butilsulfonilo, sec-butilsulfonilo, n-pentilsulfonilo, isopentilsulfonilo, neopentilsulfonilo, n-hexilsulfonilo, isohexilsulfonilo y 3-metilpentilsulfonilo.

Se llevó a cabo la reacción del compuesto de fórmula (24) y el compuesto de fórmula (25) en un solvente adecuado o sin utilizar ningún solvente en presencia de un ácido. Entre los ejemplos de solventes se incluyen los solventes utilizados en la reacción del compuesto de fórmula (2) y el compuesto de fórmula (3) en la fórmula de reacción 1. Entre los ejemplos de ácidos utilizables 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 ácido sulfónico (por ejemplo ácido p-toluenosulfónico). Dichos ácidos pueden utilizarse individualmente o en combinación. Las condiciones de reacción entre el compuesto de fórmula (2) y el compuesto de fórmula (3) en la fórmula de reacción 1 pueden ser diferentes de las indicadas anteriormente.

La reacción del compuesto de fórmula (26) con el compuesto de fórmula (7) se lleva a cabo bajo condiciones de

reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (2) con el compuesto de fórmula (3) en la fórmula de reacción 1.

5 La reacción del compuesto de fórmula (5c) con el compuesto de fórmula (28) se llevó a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (3), en la que  $X_1$  es halógeno, con el compuesto de fórmula (2) en la fórmula de reacción 1.

10 La reacción de conversión del compuesto de fórmula (27) en el compuesto de fórmula (3a) puede llevarse a cabo en un solvente apropiado o sin utilizar ningún solvente en presencia de un compuesto ácido o básico.

Entre los ejemplos de solventes útiles se incluyen agua, alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, isopropanol, butanol y terc-butanol; cetonas tales como acetona y metil-etil-cetona, éteres tales como éter dietílico, dioxano, tetrahidrofurano, monoglimal 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 y triamida hexametilfosfórica y mezclas de dichos solventes.

20 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 y ácido acético, ácido trifluoroacético y ácido sulfónico (por ejemplo ácido p-toluenosulfónico y p-toluenosulfonato de piridinio), ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro y tricloruro de boro. Dichos ácidos pueden utilizarse individualmente o en combinación.

25 Entre los ejemplos de compuestos básicos útiles se incluyen carbonatos tales como carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico e hidrogenocarbonato potásico, e hidróxidos metálicos, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio e hidróxido de litio. Dichos compuestos básicos pueden utilizarse individualmente o en una combinación.

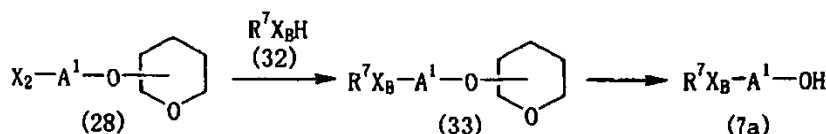
30 La reacción se produce ventajosamente habitualmente a una temperatura de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 200°C, y preferentemente de entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 150°C, y habitualmente se completa en aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 50 horas.

La reacción del compuesto de fórmula (3a) con el compuesto de fórmula (29) se lleva a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (5c) con el compuesto de fórmula (28).

35 La reacción de conversión del compuesto de fórmula (30) en el compuesto de fórmula (3b) se llevó a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (3), en la que  $X_1$  es halógeno, con el compuesto de fórmula (2) en la fórmula de reacción 1.

40 El compuesto de fórmula (7), que se utiliza como material de partida, puede producirse fácilmente mediante el procedimiento mostrado en la fórmula de reacción a continuación.

Fórmula de reacción 19



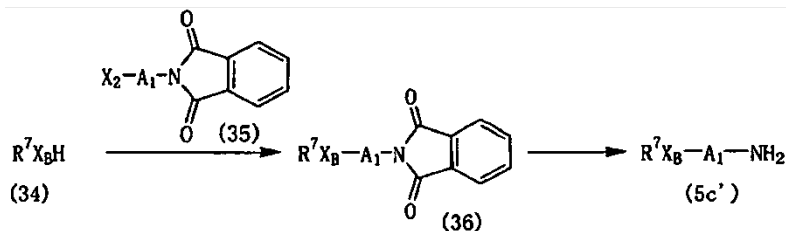
45 en la que  $R_7$ ,  $X_B$ ,  $X^2$  y  $A^1$  son los indicados anteriormente.

50 La reacción del compuesto de fórmula (32) con el compuesto de fórmula (28) se llevó a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (5c) con el compuesto de fórmula (28) en la fórmula de reacción 18.

55 La reacción del compuesto de fórmula (33) con el compuesto de fórmula (7a) se llevó a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (27) con el compuesto de fórmula (3a) en la fórmula de reacción 18.

El compuesto de fórmula (5), que se utiliza como material de partida, puede producirse fácilmente mediante el procedimiento mostrado en la fórmula de reacción a continuación.

Fórmula de reacción 20

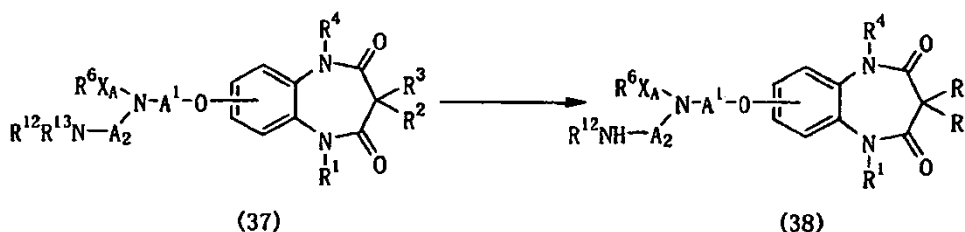


5 en la que  $A^1$ ,  $R^7$ ,  $X_B$  y  $X_2$  son los indicados anteriormente.

La reacción del compuesto de fórmula (34) con el compuesto de fórmula (35) se llevó a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (3), en la que  $X_1$  es halógeno, con el compuesto de fórmula (2) en la fórmula de reacción 1.

10 La reacción del compuesto de fórmula (36) con el compuesto de fórmula (5c) se llevó a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (1a) con el compuesto de fórmula (1b) en la fórmula de reacción 2.

15 Fórmula de reacción 21

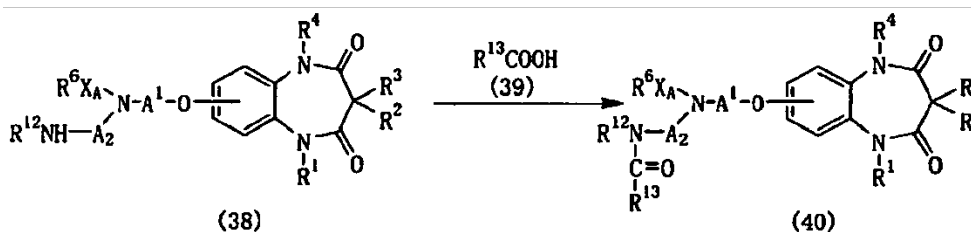


20 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $X_A$  y  $A^1$  son los indicados anteriormente.

$R^{12}$  es hidrógeno, alquilo inferior, alcóxicarbonilo inferior, 2,3-dihidrobenzo[b]furilcarbonilo o benzoilo.  $R^{13}$  es alcóxicarbonilo inferior, 2,3-dihidrobenzo[b]furilcarbonilo, o benzoilo, y  $A^2$  es alqueno inferior.

25 La reacción de conversión del compuesto de fórmula (37) con el compuesto de fórmula (38) se llevó a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción de conversión del compuesto de fórmula (1f) en el compuesto de fórmula (1c) en la fórmula de reacción 6.

Fórmula de reacción 22



30 en la que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^6$ ,  $X_A$ ,  $R^{12}$ ,  $A^1$  y  $A^2$  son los indicados anteriormente.  $R^{13}$  es 2,3-dihidrobenzo[b]furilo o fenilo.

35 La reacción del compuesto de fórmula (38) con el compuesto de fórmula (39) se lleva a cabo bajo condiciones de reacción iguales a las de la reacción del compuesto de fórmula (11) con el compuesto de fórmula (12) en la fórmula de reacción 10.

40 Además, se incluyeron en cada una de las fórmulas compuestos en forma de un solvato (por ejemplo un hidrato, etanolato, etc.) a los compuestos de materiales de partida y compuestos objetivo mostrados en cada una de las fórmulas de reacción.

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

Los compuestos de material de partida y compuestos objetivo representados en cada un de las fórmulas de reacción pueden utilizarse en una forma salina apropiada.

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

10 Entre los compuestos de la presente invención, aquellos que presentan uno o más grupos básicos pueden formar fácilmente sales con ácidos farmacéuticamente aceptables comunes. Entre los ejemplos de dichos 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.

15 Entre los compuestos de la presente invención, los que presentan uno o más grupos ácidos pueden formar fácilmente sales mediante la reacción con compuestos básicos farmacéuticamente aceptables. Entre los ejemplos de dichos compuestos básicos se incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de calcio, carbonato sódico, carbonato potásico, hidrogenocarbonato sódico, hidrogenocarbonato potásico, etc.

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

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

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

35 Para formar comprimidos, pueden utilizarse cualesquiera de diversos vehículos conocidos, 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 de calcio, ésteres de ácido graso de polioxietilensorbitán, 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 promotores 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.

45 Dichos comprimidos pueden recubrirse con los materiales de recubrimiento habituales según se requiera con el fin de preparar, por ejemplo, comprimidos con recubrimiento de azúcar, comprimidos recubiertos de gelatina, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos de película, comprimidos de doble capa o multicapa, etc.

50 Para formar píldoras, pueden utilizarse cualesquiera de entre diversos vehículos 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.

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

60 Para formar una inyección, se esteriliza una solución, emulsión o suspensión y preferentemente se isotoniza con la sangre. Para preparar la solución, emulsión o suspensión puede utilizarse cualquiera de entre los diversos diluyentes ampliamente utilizados que se conocen. Entre los ejemplos de dichos diluyentes se incluyen agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado, ésteres de ácido graso 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 los solubilizadores, tampones, agentes analgésicos, etc. habituales y, además, en caso necesario, agentes colorantes, conservantes, saborizantes, agentes edulcorantes, etc. y/o otras medicinas.

65 La proporción del compuesto de la presente invención en la preparación farmacéutica no se encuentra limitada y

puede seleccionarse convenientemente de un amplio intervalo. Habitualmente resulta preferido que la preparación farmacéutica contenga el compuesto de la presente invención en una proporción de 1% a 70% en peso.

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 la preparación, la edad y sexo del paciente, las condiciones de la enfermedad y otras condiciones.

Por ejemplo, se administran por vía oral, comprimidos, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas.

Las inyecciones se administran intravenosamente individualmente o mezcladas con las transfusiones para inyección habituales, tales como soluciones de glucosa, soluciones de aminoácidos o similares, o se administran individualmente por vía intramuscular, intracutánea, subcutánea o intraperitoneal, según se requiera. Los supositorios se administran por vía intrarrectal.

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

Debido a que la dosis varía según diversas condiciones, una dosis inferior a la del intervalo anteriormente indicado puede resultar suficiente, o puede resultar necesaria una dosis superior a la del intervalo anteriormente indicado.

Administrada en el cuerpo humano como farmacéutico, el compuesto de la presente invención puede utilizarse concurrentemente, 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, antes o después de fármacos para el tratamiento de enfermedades crónicas, 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.

El compuesto de la presente invención presenta potentes efectos de bloqueo de los canales Kv1.5 y/o GIRK1/4 humanos, y efectos bloqueantes débiles de los canales KERG. De esta manera, el compuesto de la invención presenta características como un agente bloqueante de los canales K<sup>+</sup> selectivo de las aurículas.

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 periodo 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 arritmias y/o prevención de la aparición de arritmias). El compuesto de la invención se utiliza particularmente preferentemente 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 el tromboembolismo, tal como el infarto cerebral y como agente terapéutico para la insuficiencia cardíaca.

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

## **Mejor modo de poner en práctica la invención**

Los Ejemplos a continuación pretenden ilustrar la presente invención con mayor detalle.

### **Ejemplo de referencia 1**

#### Síntesis de N-(5-metoxi-2-nitrofenil)-N-metil-malonamato de etilo

Se suspendió hidruro sódico (al 60% en aceite, 96 mg, 2,4 mmoles) en 10 ml de dimetilformamida (DMF). Se añadió a lo anterior N-metil-5-metoxi-2-nitroanilina (364 mg, 2 mmoles) a 0°C y se llevó a cabo la agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió cloruro de etil-malonilo (0,38 ml, 3 mmoles) a 0°C a la mezcla bajo agitación y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a lo anterior agua y

se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1-->1:2). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 554 mg (rendimiento: 90%) de N-(5-metoxi-2-nitrofenil)-N-metil-malonamato de etilo en forma de un aceite amarillo.

5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,15- 3,17 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,13 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 2,8 y 9,2 Hz), 8,15 (1H, d, J = 9,2 Hz).

## 10 Ejemplo de referencia 2

### Síntesis de N-etil-N-(5-metoxi-2-nitrofenil)malonamato de etilo

15 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 1, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

20 1,11 (3E, t, J = 7,2 Hz), 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,11-3,25 (2H, m), 3,39-3,46 (1H, m), 3,92 (3H, s), 3,98-4,17 (3H, m), 6,89 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 9,2 y 2,8 Hz), 8,13 (1H, d, J = 9,2 Hz) .

## Ejemplo de referencia 3

### Síntesis de N-(2-amino-5-metoxifenil)-N-metil-malonamato de etilo

25 Se añadió paladio sobre carbono (al 10%, 0,5 g) a una solución de etanol (150 ml) de N-(5-metoxi-2-nitrofenil)-N-metil-malonamato de etilo (3,0 g, 10 mmoles) y se llevó a cabo reducción catalítica a temperatura ambiente y presión normal. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite para eliminar el catalizador. El filtrado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 2,68 g (rendimiento: cuantitativo) de N-(2-amino-5-metoxifenil)-N-metil-malonamato de etilo en forma de un aceite amarillo.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

35 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,19 - 3,27 (5H, m), 3,52-3,68 (2H, br), 3,74 (3H, s), 4,11 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,62 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 2,7 y 8,7 Hz).

## Ejemplo de referencia 4

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

40 Se añadió etóxido sódico (204 mg, 3,0 mmoles) a una solución de etanol (15 ml) de N-(2-amino-5-metoxifenil)-N-metil-malonamato de etilo (266 mg, 1,0 mmoles) y agitó a 65°C durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 1:0-->10:1). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 176,3 mg (rendimiento: 80%) de 8-metoxi-1-metil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona en forma de unos polvos blancos.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

50 3,36 (2H, s), 3,43 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,79-6,83 (1H, m), 7,06-7,09 (1H, m), 8,72 (1H, br-s)

## Ejemplo de referencia 5

### Síntesis de 1-etil-8-metoxi-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55 Se añadió paladio sobre carbono (al 10%, 1,1 g) a una solución de etanol (250 ml) de N-etil-N-(5-metoxi-2-nitrofenil)-malonamato de etilo (21,05 g, 67,8 mmoles) y se enfrió en un baño de hielo-agua. Se llevó a cabo una reducción catalítica a aproximadamente la temperatura ambiente. Se llevó a cabo la filtración a través de Celite para separar el catalizador y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (THF) (200 ml). Se añadió a lo anterior etóxido sódico (6,9 g, 102 mmoles) y después se llevó a cabo un calentamiento bajo reflujo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y las materias insolubles precipitados se recogieron mediante filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo y materias insolubles recogidas y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico. A continuación se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se recrystalizó a

partir de etanol, obteniendo de esta manera 7,9 g (rendimiento: 50%) de 1-etil-8-metoxi-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona en forma de unos polvos blancos. A continuación, se concentró el licor madre y el residuo se purificó utilizando una columna flash de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1-->0:1), obteniendo de esta manera 2,9 b del compuesto objetivo.

5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,33 (2H, s), 3,78-3,84 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,13-4,25 (1H, m), 6,82 (1H, dd, J = 8,8 y 2,7 Hz), 6,87 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,82 (1H, br-s)

10 **Ejemplo de referencia 6**

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

15 Se suspendió hidruro sódico (al 60% en aceite, 44 mg, 1,1 mmoles) en dimetilformamida (DMF) (8 ml) y se enfrió en un baño de hielo-agua a 0°C. Se añadió 8-metoxi-1-metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona (220 mg, 1,0 mmol) a la suspensión a la misma temperatura y se agitó a 0°C durante 1 hora. Se añadió yoduro de etilo (187 mg, 1,2 mmoles) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 4:1,1-->1:1). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 190,2 mg (rendimiento: 77%) de 1-etil-7-metoxi-5-metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona en forma de sólido amarillo.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,11 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,31 - 3,32 (2H, m), 3,40 (3H, s), 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).

30 **Ejemplo de referencia 7**

Síntesis de 1,5-dietil-7-metoxi-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

35 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

40 1,04-1,14 (6H, m), 3,28 (2H, s), 3,50-3,64 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,35-4,47 (2H, rt), 6,83-6,88 (2H, m), 7,25-7,27 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 8**

Síntesis de 7-metoxi-5-metil-1-propil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

45 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,76 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,35-1,62 (2H, m), 3,32 (2H, s), 3,40 (3H, s), 3,33-3,51 (1H, m), 3,49 (3H, s), 4,21-4,38 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 9,0 Hz).

**Ejemplo de referencia 9**

Síntesis de 1-isobutil-7-metoxi-5-metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

55 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

65 0,69 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,77 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,56-1,90 (1H, m), 3,24 (1H, dd, J = 13,6 y 5,9 Hz), 3,33 (2H, s), 3,40 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,32 (1H, dd, J = 13,6 y 9,0 Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 9,0 y 2,9 Hz), 7,24 (1H, d, J = 9,0 Hz).



**Ejemplo de referencia 10**Síntesis de 7-metoxi-5-metil-1-(3-metilbutil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

5 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

10 0,80 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,86 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,22-1,53 (3H, m), 3,32 (2H, s), 3,39 (3H, s), 3,36-3,62 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,31-4,48 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 8,8 y 2,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,8 Hz).

**Ejemplo de referencia 11**

15 Síntesis de 7-metoxi-5-metil-1-(3-metilbutil-2-enil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,63 (6H, s), 3,32 - 3,34 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,84 (3H, s), 4,33 (1H, dd, J = 13,6 y 6,2 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 13,6 y 6,9 Hz), 5,14 - 5,19 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,27 (1H, d, J = 9,0 Hz).

25

**Ejemplo de referencia 12**Síntesis de 1-etil-7-metoxi-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

30 Se suspendió hidruro sódico (al 60% en aceite, 76 mg, 1,9 mmoles) en DMF (8 ml).

Se añadió a lo anterior 1-etil-7-metoxi-5-metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona (190 mg, 0,76 mmoles) a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió yoduro de metilo (0,19 ml, 3,1 mmoles) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 169 mg (rendimiento: 80%) de 1-etil-7-metoxi-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona en forma de unos polvos amarillos.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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), 7,22 (1H, d, J = 9,0 Hz).

**Ejemplo de referencia 13**Síntesis de 7-metoxi-3,3,5-trimetil-1-propil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

50 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 12, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

55 0,76 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,85 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,38-1,68 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,42-3,58 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,19-4,31 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz).

**Ejemplo de referencia 14**Síntesis de 7-metoxi-3,3,5-trimetil-1-(3-metilbutil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

60 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 12, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

65 0,82 (3H, d, J = 6,2 Hz), 0,85 (3H, s), 0,86 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,30-1,49 (3H, m), 1,52 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,49-

3,62 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,21-4,36 (1H, m), 6,71 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz).

### Ejemplo de referencia 15

5

#### Síntesis de 1,5-dietil-7-metoxi-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 12, se sintetizó el compuesto objetivo.

10

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,84 (3H, s), 1,06-1,18 (6H, m), 1,51 (3H, s), 3,56-3,83 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,29-4,42 (2H, m), 6,79-6,86 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 8,9 Hz).

15

### Ejemplo de referencia 16

#### Síntesis de 1,3-dietil-7-metoxi-5-metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 12, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

25 0,86 (3H t, J = 7,3 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,94-2,05 (2H, m), 2,97 (1H, t, J = 6,9 Hz), 3,40 (3H, s), 3,55-3,66 (1H, m), 3,86 (3H, s), 4,20-4,33 (1H, m), 6,79 (1H, d, J, 2,8 Hz), 6,84-6,88 (1H, m), 7,26-7,29 (1H, m).

### Ejemplo de referencia 17

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

35 Se añadió dicloruro de dietilmalonilo (0,95 ml, 5,5 mmoles) a una solución de diclorometano (20 ml) de 4-metoxi-*o*-fenilendiamina (691 mg, 5 mmoles) y trietilamina (1,7 ml, 12,5 mmoles) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 9:1-->1:1). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 452,3 mg (rendimiento: 34%) de 3,3-dietil-7-metoxi-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona en forma de un aceite amarillo.

40

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

45 1,10 (6H, t, J = 7,5 Hz), 1,86 (4H, q, J = 7,5 Hz), 3,76 (3H, s), 4,18 (2H, br), 6,30 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,35 (1H, dd, J = 8,7 y 2,7 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,7 Hz).

45

### Ejemplo de referencia 18

#### Síntesis de 3,3-dietil-7-metoxi-1,5-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50 Se suspendió hidruro sódico (al 60% en aceite, 170 mg, 4,3 mmoles) en DMF (15 ml). Se añadió a lo anterior 3,3-dietil-7-metoxi-5-metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (452 mg, 1,7 mmoles) a 0°C y se llevó a cabo la agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió yoduro de etilo (0,42 ml, 6,8 mmoles) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1-->1:1). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 373 mg (rendimiento: 76%) de 3,3-dietil-7-metoxi-1,5-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona en forma de unos polvos blancos.

55

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,56 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,20-1,31 (2H, m), 2,15 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,38 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,71 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 9,0 Hz) .

60

**Ejemplo de referencia 19**Síntesis de 7-metoxi-1,3,3,5-tetrametil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5 Se suspendió hidruro sódico (al 60% en aceite, 128 mg, 3,2 mmoles) en DMF (10 ml).

Se añadió a lo anterior 8-metoxi-1-metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (176 mg, 0,8 mmoles) a 0°C y se llevó a cabo la agitación a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió yoduro de metilo (0,25 ml, 4,0 mmoles) a la mezcla y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de n-hexano, obteniendo de esta manera 161,6 mg (rendimiento: 77%) de 7-metoxi-1,3,3,5-tetrametil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona en forma de unos polvos blancos.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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 20**Síntesis de 5-etil-7-metoxi-1,3,3-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 19, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

30 0,86 (3H, s), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,75-3,82 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,12-4,19 (1H, m), 6,80-6,85 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 8,6 y 0,5 Hz).

**Ejemplo de referencia 21**Síntesis de 1,3,3,5-tetraetil-7-metoxi-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 19, se sintetizó el compuesto objetivo.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,56 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,07-1,26 (6H, m), 2,10-2,17 (2H, m), 3,59-3,74 (2H, m), 3,85 (3H, s), 4,24-4,32 (2H, m), 6,78-6,85 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,9 Hz).

**Ejemplo de referencia 22**Síntesis de 1,3,3-trietil-7-metoxi-5-metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 19, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

55 0,57 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,16 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,21-1,29 (2H, m), 2,10-2,19 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,72-3,83 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,06-4,14 (1H, m), 6,71 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9,0 Hz).

**Ejemplo de referencia 23**Síntesis de 1,3,5-trietil-7-metoxi-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 19, se sintetizó el compuesto objetivo.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,85 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,88-1,11 (6H, m), 2,92-2,97 (1H, m), 3,50-3,65 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,12 (2H, q, J = 7,2

HZ), 4,38-4,45 (2H, m), 6,84-6,89 (2H, m), 7,25-7,28 (1H, m).

#### Ejemplo de referencia 24

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

Se añadió una solución de tribromuro de boro/diclorometano 1,0 M (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]diacepín-2,4-diona (169 mg, 1,0 mmol) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua y metanol a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con la mezcla de solventes (diclorometano:metanol = 10:1). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 156,4 mg (rendimiento: 98%) de 1-etil-7-hidroxi-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona en forma de unos polvos blancos.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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, d, J = 2,7 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,8 Hz).

#### 20 Ejemplo de referencia 25

##### 20 Síntesis de 3,3-dietil-7-hidroxi-1,5-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 24, se sintetizó el compuesto objetivo.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,55 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,15-1,29 (2H, m), 2,12 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,37 (3H, s), 3,38 (3H, s), 6,69 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 8,8 y 2,7 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,8 Hz).

#### 30 Ejemplo de referencia 26

##### 30 Síntesis de 1,3,3-trietil-7-hidroxi-5-metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

35 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 24, se sintetizó el compuesto objetivo.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,59 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,21-1,34 (2H, m), 2,13-2,24 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,71-3,82 (1H, m), 4,05-4,16 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 8,8 y 2,7 Hz), 7,04 (1H, br-s), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz).

#### 45 Ejemplo de referencia 27

##### 45 Síntesis de 1,3-dietil-7-hidroxi-5-metil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 24, se sintetizó el compuesto objetivo.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,07 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,95-2,05 (2H, m), 3,00 (1H, t, J = 6,9 Hz), 3,39 (3H, s), 3,58-3,64 (1H, m), 4,22-4,29 (1H, m), 5,87 (1H, br-s), 6,80-6,84 (2H, m), 7,21-7,24 (1H, m).

#### 55 Ejemplo de referencia 28

##### 55 Síntesis de 1,3-dietil-7-hidroxi-3,5-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

60 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 24, se sintetizó el compuesto objetivo.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,64 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,11-1,26 (5H, m), 1,54 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,70-3,82 (1H, m), 4,06-4,17 (1H, m), 6,39 (1H, br-s), 6,75-6,83 (2H, m), 7,17-7,24 (1H, d, J = 8,8 Hz).

**Ejemplo de referencia 29**Síntesis de 5-etil-7-hidroxi-1,3,3-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 24, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

10 0,88 (3H, s), 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,73-3,84 (1H, m), 4,07-4,19 (1H, m), 6,76-6,81 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,7 Hz).

**Ejemplo de referencia 30**Síntesis de 7-hidroxi-3,3,5-trimetil-1-propil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

15 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 24, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

20 0,74 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,85 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,38-1,61 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,53-3,61 (1H, m), 4,21-4,29 (1H, m), 6,76-6,82 (2H, m), 7,26 (1H, d, J = 8,5 Hz).

**Ejemplo de referencia 31**Síntesis de 7-hidroxi-3,3,5-trimetil-1-(3-metilbutil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

30 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 24, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

35 0,79 (3H, d, J = 6,1Hz), 0,85 (3H, s), 0,85 (3H, d, J = 6,1Hz), 1,26-1,40 (3H, m), 1,42 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,56-3,63 (1H, m), 4,34-4,41 (1H, m), 6,76-6,82 (2H, m), 7,28 (1H, d, J = 8,7 Hz).

**Ejemplo de referencia 32**Síntesis de 1,3,3,5-tetraetil-7-hidroxi-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 24, se sintetizó el compuesto objetivo.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,58 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,08-1,29 (8H, m), 2,12-2,19 (2H, m), 3,57-3,76 (2H, m), 4,20-4,34 (2H, m), 6,09 (1H, br-s), 6,78-6,82 (2H, m), 7,14-7,17 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 33**Síntesis de 1,5-dietil-7-hidroxi-3,3-dimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 24, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

60 0,87 (3H, s), 1,08-1,17 (6H, m), 1,54 (3H, s), 3,57-3,73 (2H, m), 4,27-4,39 (2H, m), 6,85-6,87 (2H, m), 7,15-7,18 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 34**Síntesis de 1,3,5-trietil-7-hidroxi-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 24, se sintetizó el

compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

5 0,84 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,02-1,12 (6H, m), 1,95-2,19 (2H, m), 3,03 (1H, t, J = 6,9 Hz), 3,51-3,70 (2H, m), 4,33-4,46 (2H, m), 6,89-6,93 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,57 (1H, s).

#### Ejemplo de referencia 35

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 24, se sintetizó el compuesto objetivo.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) 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).

#### 20 Ejemplo de referencia 36

##### Síntesis de 7-hidroxi-1-isobutil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 24, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

30 0,69 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,75 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,87 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,72-1,91 (1H, m), 3,24 (1H, dd, J = 6,3 y 13,5 Hz), 3,40 (3H, s), 4,35 (1H, dd, J = 8,6 y 13,5 Hz), 6,72-6,79 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,6 Hz).

#### Ejemplo de referencia 37

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

35 Se añadieron 1-etil-7-hidroxi-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (1,85 g, 7,1 mmoles) y carbonato potásico (1,2 g, 8,5 mmoles) a acetonitrilo al 50% que contenía agua (40 ml) y se disolvió mediante calentamiento a 70°C. Se añadió a lo anterior 1-bromo-3-cloropropano (2,1 ml, 21 mmoles) y se llevó a cabo el calentamiento bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se  
40 añadió agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo 2:1-->1:1). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 2,18 g (rendimiento: 91%) de 7-(3-cloropropoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-  
45 dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona en forma de un aceite incoloro.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

50 0,86 (3H, s), 1,15 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,21-2,38 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,63-3,89 (4H, m), 4,10-4,26 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,8 y 9,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9,0 Hz) .

#### Ejemplo de referencia 38

##### Síntesis de 7-(3-cloropropoxi)-1,3,3,5-tetrametil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 37, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

60 0,88 (3H, s), 1,53 (3H, s), 2,20-2,32 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,77 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,15 (2H, t, J = 5,8 Hz), 6,74 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,7 y 9,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 9,0 Hz)

**Ejemplo de referencia 39**Síntesis de 1-etil-7-(3-yodopropoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5 Se añadieron 7-(3-cloropropoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (2,18 g, 6,4 mmoles) y yoduro sódico (4,8 g, 32 mmoles) a acetona (50 ml) y se calentó bajo reflujo durante 8,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 2,76 g (rendimiento: 100%) de 1-etil-7-(3-yodopropoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona en forma de un aceite incoloro.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

15 0,87 (3H, s), 1,15 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,26 - 2,34 (2H, m), 3,39 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,65-3,76 (1H, m), 3,41 (3H, s), 4,07 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,12-4,24 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 9,0 Hz).

**Ejemplo de referencia 40**Síntesis de 7-(3-yodopropoxi)-1,3,3,5-tetrametil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 39, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,88 (3H, s), 1,54 (3H, s), 2,22-2,34 (2H, m), 3,39 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,40 (3H, s), 3,42 (3H, s), 4,07 (2H, t, J = 5,8 Hz), 6,74 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,8 y 9,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 9,0 Hz).

**Ejemplo de referencia 41**Síntesis de (2-piridín-3-iletil)piridín-4-ilmetilamina

35 Se añadieron 4-piridin-carbaldehído (5,36 g, 50 mmoles) y 3-(2-aminoetil)piridina (6,5 ml, 50 mmoles) a metanol (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. La mezcla resultante se enfrió a 0°C. Se añadió borohidruro sódico (2,8 g, 74 mmoles) a la mezcla y se agitó a 0° durante 1 hora. A continuación, se añadió agua a la mezcla de reacción para eliminar el metanol mediante destilación bajo presión reducida. El residuo se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básico (acetato de etilo:metanol = 95:5-->85:5). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 10,03 g (rendimiento: 94%) de (2-piridín-3-iletil)piridín-4-ilmetilamina en forma de un aceite incoloro.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2,79-2,98 (4H, m), 3,82 (2H, s), 7,21- 7,25 (3H, m), 7,51 - 7,55 (1H, m), 8,47 - 8,50 (2H, m), 8,52 - 8,54 (2H, m)

**Ejemplo de referencia 42**Síntesis de (2-piridín-3-iletil)piridín-4-ilmetil-[3-(tetrahidropirán-2-iloxi)propil]amina

55 Se añadió yoduro sódico (1,5 g, 10 mmoles) a una solución de DMF (20 ml) de 2-(3-bromopropoxi)tetrahidropirano (0,85 ml, 5 mmoles) y agitó a 70°C durante 7 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. A continuación, se añadieron (2-piridín-3-iletil)piridín-4-ilmetilamina (1,28 g, 6 mmoles) y N-etil-diisopropilamina (1,3 ml, 7,5 mmoles) a la mezcla de reacción y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, en este orden. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 20:1-->4:1). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 236 mg (rendimiento: 13%) de (2-piridín-3-iletil)piridín-4-ilmetil-[3-(tetrahidropirán-2-iloxi)propil]amina en forma de un aceite incoloro.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,40-1,92 (8H, m), 2,52-2,83 (6H, m), 3,30-3,56 (2H, m), 3,62 (2H, s), 3,66-3,90 (2H, m), 4,51 - 4,53 (1H, m), 7,16

(2H, d, J = 6,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,41-8,49 (4H, m).

#### Ejemplo de referencia 43

##### 5 Síntesis de 3-[(2-piridín-3-iletil)piridín-4-ilmetilamino]propán-1-ol

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno-metanol 2 N (1,2 ml) a una solución de metanol (4 ml) de (2-piridín-3-iletil)piridín-4-ilmetil-[3-(tetrahidropirán-2-iloxi)propilamina (236 mg, 0,66 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió a la mezcla solución de cloruro de hidrógeno-metanol 2 N (0,5 ml) y se agitó a 10 50°C durante 3 horas. A continuación se añadió trietilamina (0,64 ml) a la mezcla de reacción y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básico (diclorometano). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 186,3 mg (rendimiento: 15 cuantitativo) de 3-[(2-piridín-3-iletil)piridín-4-ilmetilamino]propán-1-ol en forma de un aceite naranja.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,70-1,86 (2H, m), 2,67-2,78 (4H, m), 2,81 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,65 (2H, s), 3,72 (2H, t, J = 5,5 Hz), 7,18 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,21 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,42 (1H, dt, J = 1,8 y 7,8 Hz), 8,42-8,54 (2H, m), 8,54 (2H, d, J = 5,9 Hz).

#### 20 Ejemplo de referencia 44

##### Síntesis de 6-[2-(tetrahidropirán-2-iloxi)etil]-6H-furo[2,3-c]piridín-7-ona

Se suspendió hidruro sódico (al 60% en aceite, 138 mg, 3,5 mmoles) en DMF (10 ml). Se añadió a lo anterior una 25 solución en DMF (5 ml) de 6H-furo[2,3-c]piridín-7-ona (310 mg, 2,3 mmoles) a 0°C y se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. Se añadió a lo anterior una solución en DMF (5 ml) de 2-(2-yodoetoxi)tetrahidropirano (1.175 mg, 4,6 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se 30 concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1-->1:1). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 450 mg (rendimiento: 74%) de 6-[2-(tetrahidropirán-2-iloxi)etil]-6H-furo[2,3-c]piridín-7-ona en forma de un aceite amarillo.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,46-1,81 (6H, m), 3,40-3,47 (1H, m), 3,63-3,79 (2H, m), 4,00-4,07 (1H, m), 4,16-4,24, (1H, m), 4,34-4,41 (1H, m), 4,54 (1H, t, J = 3,1 Hz), 6,43 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,65 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,73 (1H, d, J = 1,9 Hz).

#### 40 Ejemplo de referencia 45

##### Síntesis de 7-metil-2-[2-(tetrahidropirán-2-iloxi)etil]-2H-isoquinolín-1-ona

45 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 44, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

50 1,39-1,88 (6H, m), 2,49 (3H, s), 3,33-3,48 (1H, m), 3,61-3,81 (2H, m), 4,00-4,21 (2H, m), 4,28-4,39 (1H, m), 4,53-4,56 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 1,7 y 8,1 Hz), 8,23 (1H, s).

#### Ejemplo de referencia 46

##### 55 Síntesis de 6-(2-hidroxietil)-6H-furo[2,3-c]piridín-7-ona

Se añadió p-toluenosulfonato de piridinio (0,21 g, 0,85 mmoles) a una solución en metanol (20 ml) de 6-[2-(tetrahidropirán-2-iloxi)etil]-6H-furo[2,3-c]piridín-7-ona (0,45 g, 1,7 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y se extrajo 60 con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se añadió éter dietílico al residuo para precipitar cristales. Se recogieron los cristales mediante filtración y se secaron, obteniendo de esta manera 223 mg (rendimiento: 73%) de 6-(2-hidroxietil)-6H-furo[2,3-c]piridín-7-ona en forma de unos polvos blancos.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:



3,15 (1H, t, J = 5,3 Hz), 3,96-4,01 (2H, m), 4,25 (2H, t, J = 5,3 Hz), 6,49 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,66 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz).

#### Ejemplo de referencia 47

##### Síntesis de 2-(2-hidroxietil)-7-metil-2H-isoquinolín-1-ona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 46, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2,48 (3H, s), 3,29 (1H, t, J = 5,2 Hz), 3,96-4,01 (2H, m), 4,16-4,19 (2H, m), 6,49 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,05 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 1,7 y 8,1 Hz), 8,20 (1H, d, 1,7 Hz).

#### Ejemplo de referencia 48

##### Síntesis de 2-nitro-N-[3-(tetrahidropirán-2-iloxi)propil]bencenosulfonamida

Se añadió cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (22,1 g, 0,10 moles) a una solución de diclorometano (400 ml) de 3-aminopropanol (8,2 g, 0,11 moles) y trietilamina (21 ml, 0,15 moles) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano (400 ml) y se añadieron 3,4-dihidro-2H-pirano (9,3 g, 0,11 moles) y ácido p-toluenosulfónico (1,9 g, 0,01 moles). Se llevó a cabo la agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 1 N a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 2:1-->1:2). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 27,56 g (rendimiento: 80%) de 2-nitro-N-[3-(tetrahidropirán-2-iloxi)propil]bencenosulfonamida en forma de un aceite marrón pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,40-1,93 (6H, m), 3,12-3,38 (2H, m), 3,38-3,58 (2H, m), 3,75-3,92 (2H, m), 4,11- 4:17 (1H, m), 4,51- 4,54 (1H, m), 5,85 - 5,93 (1H, m), 7,63-7,79 (2H, m), 7,79-7,92 (1H, m), 8,07-8,20 (1H, m).

#### Ejemplo de referencia 49

##### Síntesis de 2-nitro-N-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]-N-(3-(tetrahidropirán-2-iloxi)propil]bencenosulfonamida

Se añadieron trifenilfosfina (393 mg, 1,5 mmoles) y di-terc-butil-éster de ácido azodicarboxílico (345 mg, 1,5 mmoles) a una solución en tetrahidrofurano (THF) de 6-(2-hidroxietil)6H-furo[2,3-c]piridín-7-ona (179 mg, 1,0 mmol) y 2-nitro-N-[3-(tetrahidropirán-2-iloxi)propil]bencenosulfonamida (413 mg, 1,2 mmoles) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción resultante se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1-->0:1). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 286 mg (rendimiento: 57%) de 2-nitro-N-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]-N-(3-(tetrahidropirán-2-iloxi)propil]bencenosulfonamida en forma de un sólido amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,37-1,91 (8H, m), 3,25-3,59 (4H, m), 3,61-3,88 (4H, m), 4,27 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,45-4,49 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,64 (1H, s), 7,19 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,49-7,69 (3H, m), 7,72 (1H, s), 7,92-8,02 (1H, m).

#### Ejemplo de referencia 50

##### Síntesis de 2-nitro-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]-N-[3-(tetrahidropirán-2-iloxi)propil]bencenosulfonamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 49, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,40-1,91 (8H, m), 3,21-3,61 (4H, m), 3,61-3,86 (4H, m), 4,21 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,45 - 4,48 (1H, m), 6,45 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,38-7,79 (6H, m), 7,91-8,01 (1H, m), 8,34 (1H, d, J = 7,5 Hz).

**Ejemplo de referencia 51**Síntesis de 2-nitro-N-[2-(1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolín-2-il)etil]-N-[3-(tetrahidropirán-2-iloxi)propil]bencenosulfonamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 49, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,44-1,98 (8H, m), 3,01 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,28-3,82 (12H, m), 4,46-4,49 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,29-7,72 (5H, m), 7,98-8,07 (2H, m).

**Ejemplo de referencia 52**Síntesis de N-(3-hidroxipropil)-2-nitro-N-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]bencenosulfonamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 46, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,73-1,87 (2H, m), 3,51 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,63 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,71 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,27 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,46 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,65 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,50-7,69 (3H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,92-8,01 (1H, m).

**Ejemplo de referencia 53**Síntesis de N-(3-hidroxipropil)-2-nitro-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]bencenosulfonamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 46, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,72-1,89 (2H, m), 3,54 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,65 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,72 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,23 (2H, t, J = 6,8 Hz), 6,49 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,42-7,70 (6H, m), 7,90-8,00 (1H, m), 8,34 (1H, d, J = 7,9 Hz).

**Ejemplo de referencia 54**Síntesis de N-(3-hidroxipropil)-2-nitro-N-[2-(1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolín-2-il)etil]bencenosulfonamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 46, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,75-2,05 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,46-3,88 (10H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,39-7,42 (1H, m), 7,57-7,70 (3H, m), 7,97-8,06 (2H, m).

**Ejemplo de referencia 55**Síntesis de metanosulfonato de 3-((2-nitrobencenosulfonil)-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino)propilo

Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,14 ml, 1,8 mmoles) a una solución en THF (30 ml) de N-(3-hidroxipropil)-2-nitro-N-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]bencenosulfonamida (644 mg, 1,5 mmoles) y trietilamina (0,34 ml, 2,3 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 1:0-->10:1). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 480 mg (rendimiento: 64%) de metanosulfonato de 3-((2-nitrobencenosulfonil)-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino)propilo en forma de un sólido amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,95-2,05 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,50 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,70 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,18 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,26 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,66 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,50 - 7,74 (4H, m), 7,94-8,02 (1H, m).

#### Ejemplo de referencia 56

##### Síntesis de metanosulfonato de 3-((2-nitrobenzenosulfonil)-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)propilo

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 55, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,98-2,09 (2H, m), 3,01 (3H, s), 3,52 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,71 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,17 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,21 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,47 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7-13 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,45-7,70 (6H, m), 7,90-8,00 (1H, m), 8,33 (1H, d, J = 7,7 Hz).

#### Ejemplo de referencia 57

##### Síntesis de metanosulfonato de 3-((2-nitrobenzenosulfonil)-[2-(1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)propilo

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 55, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2,04-2,19 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,02 (3H, s), 3,39-3,48 (6H, m), 3,75 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,26 (2H, t, J = 5,9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,28-7,45 (2H, m), 7,60-7,74 (3H, m), 7,96-8,04 (2H, m).

#### Ejemplo de referencia 58

##### Síntesis de N-(3-yodopropil)-2-nitro-N-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]bencenosulfonamida

Se añadieron metanosulfonato de 3-((2-nitrobenzenosulfonil)-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino)propilo (480 mg, 0,96 mmoles) y yoduro sódico (720 mg, 4,8 mmoles) a acetona (20 ml) y se calentó bajo reflujo durante 5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se añadió agua y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 474 mg (rendimiento: 93%) de N-(3-yodopropil)-2-nitro-N-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]bencenosulfonamida en forma de un sólido amorfo amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1,89-2,02 (2H, m), 3,12 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,42 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,66 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,15 (2H, t, J = 5,9 Hz), 6,49 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,84 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,69-7,81 (2H, m), 7,87-7,99 (2H, m), 8,09 (1H, d, J = 1,9 Hz).

#### Ejemplo de referencia 59

##### Síntesis de N-(3-yodopropil)-2-nitro-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]bencenosulfonamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 58, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

2,02-2,18 (2H, m), 3,06 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,44 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,72 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,21 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,46 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,41-7,70 (6H, m), 7,95-8,06 (1H, m), 8,34 (1H, d, J = 7,9 Hz).

#### Ejemplo de referencia 60

##### Síntesis de N-(3-yodopropil)-2-nitro-N-[2-(1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolín-2-il)etil]bencenosulfonamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 58, se sintetizó el

compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

5 2,03-2,20 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,12 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,50 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,56-3,70 (4H, m), 3,76 (2H, t, J = 7,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,5Hz), 7,28-7,45 (2H, m), 7,60-7,70 (3H, m), 8,00-8,11 (2H, m)

### Ejemplo de referencia 61

#### 10 Síntesis de metil-[2-(2-nitrobenzenosulfonilamino)etil]carbamato de terc-butilo

Se añadió cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo (4,9 g, 22 mmoles) a una solución en diclorometano (100 ml) de (2-aminoetil)metil-carbamato de terc-butilo (3,5 g, 20 mmoles) y trietilamina (3,3 ml, 24 mmoles) a 0°C y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 3:2-->2:3). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 5,06 g (rendimiento: 70%) de metil-[2-(2-nitrobenzenosulfonilamino)etil]carbamato de terc-butilo en forma de un aceite amarillo.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,45 (9H, s), 2,84 (3H, s), 3,26-3,41 (4H, m), 7,68-7,79 (2H, m), 7,79-7,90 (1H, m), 8,09-8,19 (1H, m).

### Ejemplo de referencia 62

#### 25 Síntesis de 2-nitro-N-(2-piridín-3-iletil)benzenosulfonamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo de referencia 61, se sintetizó el compuesto objetivo.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

35 2,88 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,41 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,44 (1H, t, J = 5,4Hz), 7,18-7,22 (1H, m), 7,50 (1H, dt, J = 7,8 y 1,8 Hz), 7,71-7,77 (2H, m), 7,82-7,88 (1H, m), 8,07-8,12 (1H, m), 8,35 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 4,8 y 1,8 Hz).

### Ejemplo 1

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

Se añadieron carbonato potásico (2,99 g, 21,6 mmoles) y N-(3-bromopropil)ftalimida (2,32 g, 8,65 mmoles) a una solución en DMF (50 ml) de 1-etil-7-hidroxi-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (1,89 g, 7,2 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, en este orden. 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 (n-hexano: acetato de etilo-2:1-->3:7). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 2,70 g (rendimiento: 83%) de 7-(3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)propoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona en forma de unos polvos blancos.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

55 0,84 (3H, s), 1,13 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,18-2,24 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,63-3,75 (1H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,06 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,10-4,10 (1H, m), 6,59 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,72-7,76 (2H, m), 7,82-7,88 (2H, m).

### Ejemplo 2

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

65 Se añadió hidrato de hidrazina (1,17 ml, 24 mmoles) a una solución en metanol (60 ml) de de 7-[3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)propoxi]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (2,70 g, 6,0 mmoles) y se agitó calentando simultáneamente bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se añadió solución acuosa de hidróxido sódico 1 N al residuo y se agitó durante 30 minutos y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de

cloruro sódico, en este orden. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 1,48 g (rendimiento: 77%) de 7-(3-aminopropoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona en forma de un aceite incoloro.

5 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,86 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,90-2,00 (2H, m), 2,94 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,40 (3H, s), 3,66-3,76 (1H, m), 4,08 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,11-4,21 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz).

10

### Ejemplo 3

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

15 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (0,42 ml) a una solución en acetato de etilo (3 ml) de 7-(3-aminopropoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (264 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 0,22 g de hidrocloreto de 7-(3-aminopropoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona en forma de un sólido amorfo blanco.

20

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,77 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 6,6 Hz), 1,33 (3H, s), 1,92-2,38 (4H, m), 3,33 (3H, s), 3,67-4,20 (6H, m), 6,95-7,00 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,28 (1H, br-s).

25

### Ejemplo 4

#### Síntesis de N-(3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil)-2-nitrobenzenosulfonamida

30

Se añadió trietilamina (0,8 ml, 5,7 mmoles) a una solución en diclorometano (50 ml) de 7-(3-aminopropoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (1,22 g, 3,8 mmoles) y se enfrió con hielo. Se añadió cloruro de o-nitrobenzenosulfonilo (1,03 g, 4,2 mmoles) a la mezcla resultante y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, en este orden, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1-->0:1). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 1,86 g (rendimiento: 97%) de N-(3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil)-2-nitrobenzenosulfonamida en forma de un sólido amorfo blanco.

40

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,86 (3H, s), 1,15 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,05-2,13 (2H, m), 3,34-3,40 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,65-3,77 (1H, m), 4,07-4,21 (3H, m), 5,76 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 8,9 y 2,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,73-7,79 (2H, m), 7,85-7,89 (1H, m), 8,14-8,18 (1H, m).

45

### Ejemplo 5

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

50

Se añadieron 1-etil-7-(3-yodopropoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (5,3 mmoles) a una solución en metanol (100 ml) de 3-(2-aminoetil)piridina (3,3 g, 26,7 mmoles) y se agitó a 50°C durante 9 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se añadió agua al residuo y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 20:1-->10:1). El producto purificado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice básica (acetato de etilo:metanol = 1:0-->10:1) nuevamente. El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 1,57 g (rendimiento: 70%) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[3-(2-piridín-3-iletilamino)propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona en forma de un aceite amarillo.

55

60

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,86 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,93-2,00 (2H, m), 2,80-2,96 (6H, m), 3,39 (3H, s), 3,66-3,73 (1H, m), 4,04 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,14-4,21 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 9,0 y 2,0 Hz), 7,17-

65

7,24 (2H, m), 7, 54 (1H, dt, J = 7,8 y 1,9 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 4,8 y 1,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 2,0 Hz).

### Ejemplo 6

#### 5 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[3-(2-piridín-3-iletilamino)propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

10 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (0,37 ml) a una solución en acetato de etilo (10 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[3-(2-piridín-3-iletilamino)propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona (207 mg, 0,49 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se recogieron las materias insolubles mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron, obteniendo de esta manera 208 mg (rendimiento: 85%) de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[3-(2-piridín-3-iletilamino)propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona en forma de un sólido amorfo amarillo pálido.

15 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

20 0,76 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 2,14-2,20 (2H, m), 3,10 (2H, br-s), 3,25-3,33 (6H, m), 3,61-3,73 (1H, m), 3,99-4,18 (4H, m), 6,92-6,99 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,94-7,89 (1H, m), 8,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,80 (1H, dd, J = 5,5 y 1,0 Hz), 8,90 (1H, d, J = 1,0 Hz), 9,46 (2H, br-s).

### Ejemplo 7

#### 25 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[3-[(2-piridín-3-iletil)piridín-4-ilmetilamino]propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

30 Se añadió 4-piridín-carbaldehído (1,18 ml, 12,5 mmoles) y una cantidad catalítica de ácido acético a una solución de 1,2-dicloroetano (40 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[3-(2-piridín-3-iletilamino)propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona (4,44 g, 10,5 mmoles) y se agitó durante 30 minutos. Se añadió triacetoxihidrobórato sódico (3,33 g, 15,7 mmoles) a la mezcla resultante y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, en este orden, después 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 = 1:0-->9:1). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 4,73 g (rendimiento: 88%) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[3-[(2-piridín-3-iletil)piridín-4-ilmetilamino]propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona en forma de un aceite amarillo pálido.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

40 0,86 (3H, s), 1,15 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52 (3H, s), 1,87-1,95 (2H, m), 2,67-2,80 (6H, m), 3,40 (3H, s), 3,66-3,77 (3H, m), 3,89 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,09-4,21 (1H, m), 6,63 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 9,0 y 2,7 Hz), 7,12-7,22 (4H, m), 7,42 (1H, dt, J = 7,8 y 1,9 Hz), 8,42-8,46 (4H, m).

### Ejemplo 8

#### 45 Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[3-[(2-piridín-3-iletil)piridín-4-ilmetilamino]propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

50 Se añadieron trifetilfosfina (186 mg, 0,71 mmoles) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (163 mg, 0,71 mmoles) a una solución en tetrahidrofurano (THF) (5 ml) de 1-etil-7-hidroxi-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona (156 mg, 0,59 mmol) y 3-[(2-piridín-3-iletil)piridín-4-ilmetilamino]propán-1-ol (161 mg, 0,59 mmoles) y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 1:0-->4:1) y el producto purificado se concentró bajo presión reducida. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (0,29 ml) al residuo (solución en acetato de etilo) bajo agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 206 mg (rendimiento: 56%) de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[3-[(2-piridín-3-iletil)piridín-4-ilmetilamino]propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona en forma de un sólido amorfo blanco.

55 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

60 0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 2,22-2,41 (2H, m), 3,15-3,53 (6H, m), 3,33 (3H, s), 3,64-3,71 (1H, m), 4,07-4,14 (3H, m), 4,62-4,86 (2H, m), 6,88-6,94 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 8,0 y 5,7 Hz), 8,27-8,42 (2H, m), 8,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,84 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,94-9,02 (3H, m).

**Ejemplo 9**Síntesis de trihidrocloruro de 1-isobutil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

Se añadieron N,N,N',N'-tetrametilazodicarboxamida (TMAD) (189 mg, 1,1 mmoles) y tri-n-butíl-fosfina (0,28 ml, 1,1 mmoles) a una solución en THF (5 ml) de 7-hidroxí-1-isobutil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona (213 mg, 0,73 mmoles) y 3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino]propán-1-ol (199 mg, 0,73 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 20:1-->10:1). El producto purificado se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (diclorometano:metanol = 40:1-->10:1) nuevamente. El producto purificado se concentró bajo presión reducida. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (0,57 ml) al residuo (solución en acetato de etilo) bajo agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos y se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 480 mg (rendimiento: cuantitativo) de trihidrocloruro de 1-isobutil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona en forma de un sólido amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,58 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,71 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,75 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,51-1,78 (2H, m), 2,19-2,38 (2H, m), 3,00-3,48 (7H, m), 3,34 (3H, s), 4,02-4,28 (2H, m), 4,38-4,59 (2H, m), 6,86-6,94 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,63-7,67 (1H, m), 7,87 (2H, d, J = 5,2 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,62 (1H, d, J = 1,3 Hz), 8,66-8,78 (3H, m).

**Ejemplo 10**Síntesis de trihidrocloruro de 3,3,5-trimetil-1-propil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,64 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,75 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,28-1,51 (2H, m), 2,18-2,41 (2H, m), 3,09-3,61 (7H, m), 3,32 (3H, s), 4,02-4,26 (3H, m), 4,47-4,82 (2H, m), 6,82-6,97 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,92-8,03 (1H, m), 8,08-8,31 (2H, m), 8,41-8,50 (1H, m), 8,82 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,83-8,98 (3H, m).

**Ejemplo 11**Síntesis de trihidrocloruro de 3,3,5-trimetil-1-(3-metilbutil)-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, se sintetizó el compuesto objetivo.

<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,68-1,80 (15H, m), 2,25-2,48 (2H, m), 3,19-3,40 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,40-3,64 (5H, m), 4,03-4,18 (2H, m), 4,18-4,33 (1H, m), 4,70-4,92 (2H, m), 6,87-6,99 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,00-8,09 (1H, m), 8,38-8,50 (2H, m), 8,51-8,62 (1H, m), 8,86 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,94-9,08 (3H, m).

**Ejemplo 12**Síntesis de trihidrocloruro de 5-etil-1,3,3-trimetil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 2,21-2,41 (2H, m), 3,15-3,32 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,32-3,58 (4H, m), 3,64-3,82 (1H, m), 4,01-4,18 (3H, m), 4,59-4,82 (2H, m), 6,86-7,00 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 5,7 y 8,0 Hz), 8,32 (2H, s), 8,53 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,83 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,94-8,99 (3H, m).

**Ejemplo 13**

5 Síntesis de trihidrocloruro de 1,3,3,5-tetraetil-7-(3-(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, se sintetizó el compuesto objetivo.

10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

15 0,47 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,76-1,80 (13H, m), 1,80-2,00 (2H, m), 2,25-2,44 (2H, m), 3,22-3,40 (2H, m), 3,40-3,58 (2H, m), 3,58-3,79 (2H, m), 4,02-4,30 (4H, m), 4,70-4,92 (2H, m), 6,93 (2H, dd, J = 2,5 y 9,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 5,8 y 7,9 Hz), 8,49 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,86 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,96-9,09 (3H, m).

**Ejemplo 14**

20 Síntesis de trihidrocloruro de 1,5-dietil-3,3-dimetil-7-(3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, se sintetizó el compuesto objetivo.

25 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

30 0,73 (3H, s), 0,79-1,01 (6H, m), 1,31 (3H, s), 2,20-2,45 (2H, m), 3,18-3,38 (2H, m), 3,38-3,52 (2H, m), 3,52-3,79 (2H, m), 4,09-4,16 (2H, m), 4,16-4,35 (2H, m), 4,63-4,89 (2H, m), 6,92 (1H, dd, J = 2,6 y 9,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 5,7 y 8,0 Hz), 8,34 (2H, s), 8,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,84 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,94-8,97 (3H, m).

**Ejemplo 15**

35 Síntesis de trihidrocloruro de 1,3,5-trietil-7-(3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 9, se sintetizó el compuesto objetivo.

40 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

45 0,62-1,80 (11H, m), 2,22-2,41 (2H, m), 2,81-3,00 (1H, m), 3,12-3,37 (2H, m), 3,37-3,55 (4H, m), 3,55-3,85 (2H, m), 4-08-4,19 (2H, m), 4,19-4,38 (2H, m), 4,62-4,88 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,05 (1H, s), 7,50 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 5,9 y 7,9 Hz), 8,37 (2H, s), 8,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,84 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,92-9,02 (3H, m).

**Ejemplo 16**

50 Síntesis de 2-nitro-N-(2-piridín-3-iletíl)-N-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]bencenosulfonamida

55 Se añadieron 2-nitro-N-(2-piridín-3-iletíl)bencenosulfonamida (1,8 g, 5,8 mmoles) y carbonato potásico (1,0 g, 7,2 mmoles) a una solución en DMF (30 ml) de 7-(3-yodopropoxi)-1,3,3,5-tetrametil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (2,0 g, 4,8 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió la mezcla de reacción a hielo-agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:2-->acetati de etilo-->acetato de etilo:metanol = 20:1). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 2,29 g (rendimiento: 80%) de 2-nitro-N-(2-piridín-3-iletíl)-N-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]bencenosulfonamida en forma de un sólido amorfo amarillo.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

65 0,86 (3H, s), 1,53 (3H, s), 2,02-2,12 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,39 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,57 (2H, t, J = 8,4 Hz), 3,60 (2H, t, J = 7,4 Hz), 4,01 (2H, t, J = 5,9 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,18-7,24 (1H, m), 7,48-7,64 (4H, m), 8,00 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,45



(1H, d, J = 4,8 Hz).

### Ejemplo 17

#### 5 Síntesis de hidrocloreto de 2-nitro-N-(2-piridín-3-iletíl)-N-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]bencenosulfonamida

10 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4N (0,57 ml) a una solución en acetato de etilo (1 ml) de 2-nitro-N-(2-piridín-3-iletíl)-N-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]bencenosulfonamida (236 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 minuto. Se recogieron las materias insolubles mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron, obteniendo de esta manera 163 mg (rendimiento: 65%) de hidrocloreto de 2-nitro-N-(2-piridín-3-iletíl)-N-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]bencenosulfonamida en forma de unos polvos blancos.

15 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,76 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,89-2,08 (2H, m), 3,10 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,30 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,55 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,69 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,00 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,82-6,95 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,76-7,96 (4H, m), 8,03 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,75 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,85 (1H, s).

20

### Ejemplo 18

#### Síntesis de 1,3,3,5-tetrametil-7-[3-(2-piridín-3-iletilamino)propoxi]-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25 Se añadió hidróxido de litio (0,36 g, 15 mmoles) y ácido tioglicólico (0,48 ml, 6,9 mmoles) a una solución en DMF (20 ml) de 2-nitro-N-(2-piridín-3-iletíl)-N-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]bencenosulfonamida (2,05 g, 3,4 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. Se añadió la mezcla de reacción a hielo-agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 20:1-->diclorometano:metanol = 10:1-->4:1). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 1,13 g (rendimiento: 81%) de 1,3,3,5-tetrametil-7-[3-(2-piridín-3-iletilamino)propoxi]-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona en forma de un aceite amarillo.

35 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,87 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,92-2,02 (2H, m), 2,78-2,90 (4H, m), 2,93 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,39 (3H, s), 3,41 (3H, s), 4,04 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 2,7 y 8,9 Hz), 7,13 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,16-7,25 (1H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 1,6 y 4,8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 1,6 Hz).

40

### Ejemplo 19

#### Síntesis de trihidrocloruro de 1,3,3,5-tetrametil-7-[3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-iletilamino]propoxi]-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

45

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

50

0,76 (3H, s), 1,33 (3H, s), 2,18-2,40 (2H, m), 3,10-3,64 (6H, m), 3,30 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,97-4,14 (2H, m), 4,40-4,72 (2H, m), 6,81-6,92 (2H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,73-8,02 (3H, m), 8,28 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,68-8,82 (4H, m).

### 55 Ejemplo 20

#### Síntesis de trihidrocloruro de 3,3-dietil-1,5-dimetil-7-[3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-iletilamino]propoxi]-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

65

0,54 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,01 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,12-1,31 (4H, m), 2,09-2,24 (2H, m), 2,99-3,41 (6H, m), 3,38 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,97-4,08 (2H, m), 4,40-4,88 (2H, m), 6,67 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 9,0 y 2,6

Hz), 7,14 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,51-7,62 (1H, m), 7,70 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,96 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,61 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,70 (2H, d, J = 5,3 Hz), 8,89 (1H, s).

### Ejemplo 21

Síntesis de N-(3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil)-2-nitro-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]bencenosulfonamida

Se añadió carbonato potásico (0,22 g, 1,6 mmoles) a una solución en DMF (10 ml) de N-(3-yodopropil)-2-nitro-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]bencenosulfonamida (0,57 g, 1,05 mmoles) y 1-etil-7-hidroxi-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (0,33 g, 1,26 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió la mezcla de reacción a hielo-agua y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de hidróxido sódico 1 N y agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y concentró bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía de columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 1:1-->0:1). El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 0,49 g (rendimiento: 69%) de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]-2-nitro-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]bencenosulfonamida en forma de un sólido amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,84 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52 (3H, s), 2,08-2,14 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,62 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,66-3,77 (3H, m), 3,94 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,13-4,22 (1H, m), 4,24 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,46 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 8,9 y 2,7 Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,47-7,67 (6H, m), 7,95-7,98 (1H, m), 8,35 (1H, d, J = 7,5 Hz).

### Ejemplo 22

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,84 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52 (3H, s), 1,92-2,00 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,06 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,38 (3H, s), 3,63-3,74 (1H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,09-4,23 (3H, m), 6,46 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 9,0 y 2,7 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 7,64 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,41 (1H, d, J = 8,2 Hz).

### Ejemplo 23

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando los materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 2,01-2,39 (2H, m), 2,89-3,51 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,61-3,73 (1H, m), 3,89-4,12 (5H, m), 4,19-4,77 (4H, m), 6,67 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,71-6,90 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,50-7,54 (2H, m), 7,66-7,76 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,87-8,13 (2H, m), 8,60-8,96 (2H, m).

### Ejemplo 24

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[2-(1'-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

Polvos blancos (acetato de etilo)  
Punto de fusión: 119,8°C a 121,6°C

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,86 (3H, s), 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,53 (3H, s), 1,87-1,96 (2H, m), 2,70-2,74 (2H, m), 2,83-2,93 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,36-3,74 (3H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,10 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,12-4,21 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,58-6,62 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,08-7,17 (3H, m), 7,47-7,52 (2H, m), 7,66 (1H, td, J = 7,5 y 1,7 Hz), 8,27 (2H, dd, J = 4,4 y 1,6 Hz), 8,59 (1H, dt, J = 8,1 y 0,7 Hz).

### Ejemplo 25

10 Síntesis de 2-nitro-N-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]-N-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]bencenosulfonamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21, se sintetizó el compuesto objetivo.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,85 (3H, s), 1,53 (3H, s), 2,03-2,15 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,59 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,73 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,94 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,29 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,69-6,75 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,56-7,66 (3H, m), 7,73 (1H, d, J = 1,9 flz), 7,98-8,02 (1H, m).

### Ejemplo 26

25 Síntesis de 1,3,3,5-tetrametil-7-{3-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, se sintetizó el compuesto objetivo.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,86 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,90-2,02 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,07 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,39 (3H, s), 3,41 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,20 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 2,7 y 8,9 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,0 Hz).

### Ejemplo 27

40 Síntesis de dihidrocloruro de 1,3,3,5-tetrametil-7-(3-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando los materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

45 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,76 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,89-2,32 (2H, m), 2,89-3,51 (6H, m), 3,30 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,91-4,12 (2H, m), 4,22-4,61 (2H, m), 6,62 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,72-6,98 (3H, m), 7,35 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,56 (1H, J = 7,0 Hz), 8,08 (2H, br-s), 8,13 (1H, s), 8,81 (2H, br-s).

### Ejemplo 28

55 Síntesis de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]-2-nitro-N-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]bencenosulfonamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21, se sintetizó el compuesto objetivo.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,84 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,06-2,13 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,57-3,75 (5H, m), 3,94 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,11-4,20 (1H, m), 4,29 (2H, t, J = 6,9 Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,70-6,76 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,55-7,66 (3H, m), 7,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,99-8,02 (1H, m).

65

**Ejemplo 29**

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

10 0,85 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,92-2,01 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,05 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,39 (3H, s), 3,66-3,75 (1H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,12-4,24 (3H, m), 6,43 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,0 Hz).

**Ejemplo 30**

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]piridín-4-iletamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

Polvos blancos (acetato de etilo-n-hexano)

25 Punto de fusión: 80,7°C a 82,8°C

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

30 0,86 (3H, s), 1,15 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,89-1,97 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,87 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,40 (3H, s), 3,66-3,77 (3H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,09-4,22 (3H, m), 6,37 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,64-6,72 (3H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,09 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,75 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,33 (2H, dd, J = 4,5 y 1,5 Hz).

**Ejemplo 31**

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]piridín-4-iletamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 3, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

45 0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,98-2,20 (2H, m), 2,92-3,40 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,63-3,71 (1H, m), 3,99-4,12 (4H, m), 4,22-4,66 (3H, m), 6,62 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,82-6,90 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,89-8,19 (3H, m), 8,65-8,94 (2H, m).

**Ejemplo 32**

Síntesis de 2-nitro-N-[2-(1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolín-2-il)etil]-N-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]bencenosulfonamida

50 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21, se sintetizó el compuesto objetivo.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

60 0,85 (3H, s), 1,53 (3H, s), 2,10-2,20 (2H, m), 2,95-3,07 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,55-3,69 (6H, m), 3,79 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,99 (2H, t, J = 5,9 Hz), 6,65-6,77 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,30-7,49 (2H, m), 7,58-7,69 (3H, m), 7,98-8,08 (2H, m).

**Ejemplo 33**

Síntesis de 1,3,3,5-tetrametil-7-(3-[2-(1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolín-2-il)etilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

10 0,86 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,92-2,02 (2H, m), 2,87-3,02 (6H, m), 3,38 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,62 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,72 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,72 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6-7,9 (1H, dd, J = 2,7 y 9,0 Hz), 7,10 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,29-7,43 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 7,6 Hz).

**Ejemplo 34**

Síntesis de dihidrocloruro de 1,3,3,5-tetrametil-7-(3-[2-(1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolín-2-il)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20 Utilizando los materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

25 0,76 (3H, s), 1,33 (3H, s), 2,20-2,41 (2H, m), 2,98-3,08 (2H, m), 3,16-3,45 (4H, m), 3,29 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,53-3,71 (2H, m), 3,82-4,01 (2H, m), 4,03-4,20 (2H, m), 4,55-4,89 (2H, m), 6,81-6,97 (2H, m), 7,28-7,40 (3H, m), 7,42-7,54 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,28 (2H, d, J = 4,9 Hz), 8,94 (2H, d, J = 5,6 Hz).

**Ejemplo 35**

Síntesis de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]-2-nitro-N-[2-(1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolín-2-il)etil]bencenosulfonamida

35 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

40 0,84 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52 (3H, s), 2,10-2,24 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,39 (3H, s), 3,59-3,87 (9H, m), 3,99 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,08-4,23 (1H, m), 6,69 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 2,7 y 8,8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,29-7,48 (2H, m), 7,57-7,69 (3H, m), 8,00-8,05 (2H, m).

**Ejemplo 36**

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[2-(1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolín-2-il)etilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

55 0,85 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52 (3H, s), 1,91-2,05 (2H, m), 2,82-3,02 (6H, m), 3,38 (3H, s), 3,53-3,78 (5H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,09-4,25 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 2,7 y 9,0 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,28-7,48 (2H, m), 8,05 (1H, d, J = 7,6 Hz).

**Ejemplo 37**

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[2-(1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolín-2-il)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60 Utilizando los materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

65 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 2,22-2,43 (2H, m), 2,98-3,10 (2H, m), 3,20-3,49 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,57-3,75 (3H, m), 3,90-4,08 (3H, m), 4,08-4,20 (2H, m), 4,65-4,90 (2H, m), 6,80-6,97 (2H, m), 7,28-7,45 (3H, m), 7,45-7,55 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,38 (2H, d, J = 5,7 Hz), 8,99 (2H, d, J = 6,1 Hz).

### 5 Ejemplo 38

Síntesis de 2-nitro-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]-N-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]bencenosulfonamida

10 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

15 0,85 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,99-2,15 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,61 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,74 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,94 (2H, t, J = 5,6 Hz), 4,24 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,45 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,60-6,74 (2H, m), 7,02-7,18 (2H, m), 7,41-7,70 (6H, m), 7,88-8,00 (1H, m), 8,35 (1H, d, J = 8,3 Hz).

### 20 Ejemplo 39

Síntesis de 1,3,3,5-tetrametil-7-(3-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

30 0,86 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,89-2,04 (2H, m), 2,87 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,07 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,38 (3H, s), 3,39 (3H, s), 4,03 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,08-4,21 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 6,7, 3 Hz), 6,70 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 2,7 y 9,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,41-7,55 (2H, m), 7,60-7,70 (1H, m), 8,41 (1H, d, J = 8,0 Hz).

### 35 Ejemplo 40

Síntesis de dihidrocloruro de 1,3,3,5-tetrametil-7-(3-[[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40 Utilizando los materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

45 0,75 (3H, s), 1,33 (3H, s), 2,09-2,38 (2H, m), 3,01-3,56 (6H, m), 3,30 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,93-4,18 (2H, m), 4,30-4,54 (2H, m), 6,62-6,73 (1H, m), 6,73-6,96 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,48-7,62 (2H, m), 7,62-7,81 (2H, m), 8,12-8,38 (3H, m), 8,76-9,05 (2H, m).

### 50 Ejemplo 41

Síntesis de metil-(2-((2-nitrobenzenosulfonil)-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]amino)etil)carbamato

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 21, se sintetizó el compuesto objetivo.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

60 0,86 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,53 (3H, s), 2,01-2,15 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,43 - 3,48 (4H, m), 3,58 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,99 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 2,7 y 8,9 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,57-7,72 (3H, m), 7,98-8,08 (1H, m).

**Ejemplo 42**Síntesis de metil-{2-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]amino}etil}carbamato de terc-butilo

5 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, se sintetizó el compuesto objetivo.

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,87 (3H, s), 1,46 (9H, s), 1,53 (3H, s), 1,91-2,04 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,88 (3H, s), 3,35 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,39 (3H, s), 3,41 (3H, s), 4,06 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 2,7 y 9,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 9,0 Hz).

**Ejemplo 43**Síntesis de metil-(2-(piridín-4-ilmetil-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]amino}etil}carbamato de terc-butilo

20 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

25 0,87 (3H, s), 1,44 (9H, br), 1,53 (3H, s), 1,90-2,02 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,67 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,79 (3H, br), 3,33 (2H, br), 3,40 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,65 (2H, s), 4,00 (2H, t, J = 6,1 Hz), 6,66 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 2,7 y 8,9 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,25 (2H, d, J = 6,5 Hz), 8,40 (2H, d, J = 5,7 Hz).

**Ejemplo 44**

30 Síntesis de 1,3,3,5-tetrametil-7-(3-[(2-metilaminoetil)-piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4N (3,2 ml) a una solución en acetato de etilo (30 ml) de metil-(2-{piridín-4-ilmetil-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]amino}etil}carbamato de terc-butilo (1,43 g, 2,5 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en diclorometano y se añadió a lo anterior ácido trifluoroacético (3 ml). Se llevó a cabo la agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se disolvió en una solvente mixto de diclorometano-metanol. Se añadió a lo anterior carbonato amónico cuaternario ligado con polímero (PL-HcO3MP) para neutralizar la mezcla. Se filtró la mezcla de reacción resultante. El filtrado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 1,44 g (rendimiento: cuantitativo) de 1,3,3,5-tetrametil-7-(3-[(2-metilaminoetil)piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona en forma de un aceite marrón pálido.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,85 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,92-2,06 (2H, m), 2,56 (3H, s), 2,72 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,89 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,03 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,38 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,68 (2H, s), 4,00 (2H, t, J = 5,6 Hz), 6,67 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 2,7 y 8,9 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,30 (2H, d, J = 5,8 Hz), 8,51 (2H, d, J = 4,6 Hz).

**Ejemplo 45**Síntesis de dihidrocloruro de N-metil-(2-(piridín-4-ilmetil-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]amino}etil)benzamida

55 Se añadió hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (WSC) (144 mg, 0,75 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (115 mg, 0,75 mmoles) a una solución en DMF (5 ml) de 1,3,3,5-tetrametil-7-(3-[(2-metilaminoetil)piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (227 mg, 0,5 mmoles) y ácido benzoico (92 mg, 0,75 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 1:0-->10:1). El producto purificado se concentró bajo presión reducida y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo 4 N (0,14 ml) al residuo (una solución en acetato de etilo). Se recogieron las materias insolubles mediante filtración, se lavaron con acetato de etilo y se secaron, obteniendo de esta manera 120,5 mg (rendimiento: 40%) de dihidrocloruro de N-metil-N-(2-(piridín-4-ilmetil-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]amino}etil)benzamida en

forma de unos polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

5 0,76 (3H, s), 1,34 (3H, s), 2,08-2,31 (2H, m), 2,94 (3H, s), 2,99-3,38 (4H, m), 3,29 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,66-3,89 (2H, m), 4,00-4,15 (2H, m), 4,29-4,55 (2H, m), 6,80-6,89 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,41 (5H, br-s), 8,02 (2H, br-s), 7,58-8,78 (2H, m).

#### Ejemplo 46

10 Síntesis de dihidrocloruro de metil-(2-{piridín-4-ilmetil-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]amino}etil)amida de ácido 2,3-dihidrobenzofurán-7-carboxílico

15 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 45, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

20 0,77 (3H, s), 1,34 (3H, s), 2,08-2,34 (2H, m), 2,76-3,33 (8H, m), 3,29 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,69-3,92 (2H, m), 3,95-4,18 (3H, m), 4,39-4,63 (4H, m), 6,72-6,92 (3H, m), 6,92-7,10 (1H, m), 7,19-7,37 (2H, m), 7,80-8,18 (2H, m), 8,79 (2H, br-s).

#### Ejemplo 47

25 Síntesis de 2-nitro-N-(2-piridín-3-iletíl)-N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]bencenosulfonamida

30 Se añadió carbonato potásico (1,89 g, 13,7 mmoles) a una solución en DMF (50 ml) de 2-nitro-N-(2-piridín-3-iletíl)bencenosulfonamida (1,40 g, 4,56 mmoles) y 1-etil-7-(3-yodopropoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona (2,16 g, 5,0 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, en este orden, 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 = 1:0-->10:1). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo  
35 de esta manera 2,99 g (rendimiento: cuantitativo) de 2-nitro-N-(2-piridín-3-iletíl)-N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]bencenosulfonamida en forma de un aceite amarillo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

40 0,84 (3H, s), 1,15 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52 (3H, s), 2,04-2,12 (2H, m), 2,88-2,96 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,55-3,62 (4H, m), 3,64-3,76 (1H, m), 4,01 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,08-4,23 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 9,0 y 2,0 Hz), 7,17-7,22 (2H, m), 7,53 (1H, dt, J = 7,9 y 2,1 Hz), 7,59-7,70 (2H, m), 7,99-8,02 (2H, m), 8,42 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 4,8 y 1,7 Hz).

#### Ejemplo 48

50 Síntesis de 1-etil-7-{3-[(1H-imidazol-2-ilmetil)-(2-piridín-3-iletíl)amino]propoxi}-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

55 0,85 (3H, s), 1,15 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52 (3H, s), 1,91-1,99 (2H, m), 2,68-2,90 (6H, m), 3,39 (3H, s), 3,60-3,78 (1H, m), 3,78-4,02 (4H, m), 4,07-4,22 (1H, m), 6,67 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 2,5 y 9,0 Hz), 6,85-6,94 (2H, m), 7,12-7,28 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,44 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,47 (1H, s).

#### Ejemplo 49

60 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-7-{3-[(3H-imidazol-4-ilmetil)-(2-piridín-3-iletíl)amino]propoxi}-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

65 Utilizando los materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.



RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,76 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,32 (3H, s), 2,18-2,38 (2H, m), 3,17-3,42 (6H, m), 3,33 (3H, s), 3,58-3,72 (1H, m), 4,00-4,19 (3H, m), 4,40-4,52 (2H, m), 6,88-6,98 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 5,3 y 7,5 Hz), 7,87 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,67 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,78 (1H, s), 8,91 (1H, s).

#### Ejemplo 50

10 Síntesis de dihidrocloruro de 1,3,3,5-tetrametil-7-{3-[(2-metilbencil)-(2-piridín-3-iletil)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando los materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

15 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,76 (3H, s), 1,33 (3H, s), 2,20-2,42 (2H, m), 2,50 (3H, s), 3,08-3,40 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,49-3,62 (4H, m), 4,08-4,21 (2H, m), 4,37-4,61 (2H, m), 6,82-6,96 (2H, m), 7,17-7,41 (4H, m), 7,78 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 5,7 y 7,6 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,82 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,94 (1H, s).

#### Ejemplo 51

25 Síntesis de trihidrocloruro de 1,3,3,5-tetrametil-7-{3-[(2-piridín-3-iletil)-(quinolín-4-ilmetil)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando los materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

30 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (3H, s), 1,32 (3H, s), 2,13-2,45 (2H, m), 3,14-3,78 (6H, m), 3,29 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,98-4,17 (4H, m), 6,73-6,89 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,90 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,98-8,12 (2H, m), 8,37 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,38-8,69 (2H, m), 8,83 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,95 (1H, s), 9,22 (1H, d, J = 4,9 Hz).

#### Ejemplo 52

40 Síntesis de trihidrocloruro de 1,3,3,5-tetrametil-7-{3-[(2-metilpiridín-4-ilmetil)(2-piridín-3-iletil)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando los materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

45 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,76 (3H, s), 1,33 (3H, s), 2,10-2,37 (2H, m), 2,69 (3H, s), 3,00-3,98 (6H, m), 3,30 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,98-4,22 (2H, m), 4,41-4,78 (2H, m), 6,82-6,95 (3H, m), 7,37 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,88-8,26 (3H, m), 8,68-8,82 (2H, m), 8,85 (1H, s).

#### Ejemplo 53

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

Utilizando los materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

55 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,76 (3H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33 (3H, s), 2,09-2,44 (2H, m), 2,98-3,60 (6H, m), 3,33 (3H, s), 3,60-3,77 (1H, m), 3,98-4,18 (3H, m), 4,20-4,62 (2H, m), 6,80-7,00 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,97-8,10 (1H, m), 8,49-8,78 (3H, m), 8,84 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,96 (1H, s).

#### Ejemplo 54

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

5 Utilizando los materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

10 0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,32 (3H, s), 2,11-2,42 (2H, m), 2,56 (3H, s), 3,08-3,59 (8H, m), 3,59-3,77 (1H, m), 3,95-4,18 (2H, m), 4,41-4,90 (4H, m), 6,82-6,97 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,03 (1H, dd, J = 5,7 y 7,8 Hz), 8,30-8,69 (1H, m), 8,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,72-8,88 (3H, m), 8,96 (1H, s).

**Ejemplo 55**15 Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-3-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20 Utilizando los materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H DMSO-d<sub>6</sub> δ ppm:

25 0,76 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,32 (3H, s), 2,27-2,41 (2H, m), 3,20-3,36 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,38-3,57 (4H, m), 3,67-3,76 (1H, m), 4,00-4,18 (3H, m), 4,52-4,75 (2H, m), 6,87-6,97 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,83 (1H, dd, J = 5,3 y 7,9 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 5,7 y 8,0 Hz), 8,51 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,65 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,78-8,87 (2H, m), 8,95 (1H, s), 9,13 (1H, s).

**Ejemplo 56**30 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[(2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]piridín-3-ilmetilamino)propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 Utilizando los materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

40 0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 2,19-2,40 (2H, m), 3,20-3,57 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,61-3,72 (1H, m), 3,99-4,10 (3H, m), 4,35-4,85 (4H, m), 6,70 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,81-6,97 (2H, M), 7,39 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,50-7,57 (2H, m), 7,66-7,92 (3H, m), 8,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,50-8,71 (1H, m), 8,78-8,90 (1H, m), 9,02-9,18 (1H, m).

**Ejemplo 57**45 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[(2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]tiazol-2-ilmetilamino)propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

55 0,84 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,88-2,00 (n, 2H), 2,82 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,61-3,74 (m, 1H), 3,88 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,08-4,23 (m, 3H), 6,42 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,60-6,68, (m, 2H), 7,06 (d, 7,3 Hz, 1H), 7,12-7,15 (m, 2H), 7,48-7,49 (m, 2H), 7,64 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 7,4 Hz, 1H).

**Ejemplo 58**60 Síntesis de 1-etil-7-(3-[(3-fluorobencil)-2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0.85 (s, 3H), 1.15 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.80-1.96 (n, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.83 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.00-4.21 (m, 1H), 6.40 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.55-6.61 (m, 2H), 6.80-6.95 (m, 1H), 6.88-7.00 (in, 3H), 7.05-7.18 (m, 2H), 8.41-8.50 (m, 2H), 7.64 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H).

**Ejemplo 59**

10 Síntesis de 1-etil-7-(3-((3-metoxibencil)-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,84 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,80-1,96 (m, 2H), 2,70 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,65-3,72 (m, 1H), 3,84 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,06 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,10-4,20 (m, 1H), 6,38 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,55-6,60 (m, 2H), 6,67-6,73 (m, 1H), 6,79-6,81 (m, 2H), 6,95-7,30 (m, 3H), 7,39-7,50 (m, 2H), 7,60-7,67 (m, 1H), 8,40 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

**Ejemplo 60**

25 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-([2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]tiofén-2-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,85 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,80-1,96 (m, 2H), 2,69 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,91 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,65-3,78 (m, 1H), 3,82 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,10-4,25 (m, 1H), 6,40 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,38-6,49 (m, 2H), 6,87-6,89 (m, 2H), 7,02-7,28 (m, 3H), 7,42-7,50 (m, 2H), 7,60-7,64 (m, 1H), 8,40 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

**Ejemplo 61**

40 Síntesis de 7-(3-(bis-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)propoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Se añadió (1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)acetaldehído (207 mg, 1,1 mmoles) a una solución en 1,2-dicloroetano (4 ml) de 7-(3-aminopropoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (329 mg, 1,0 mmol) y triacetoxihidrobórato sódico (381 mg, 1,8 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, en este orden, 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 (diclorometano:metanol = 20:1). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 7-(3-(bis-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)propoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,84 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,74-1,82 (m, 2H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,2 Hz, 4H), 3,34 (s, 3H), 3,62-3,75 (m, 3H), 4,02 (t, J = 6,2 Hz, 4H), 4,12-4,23 (m, 1H), 6-16 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 6,50 (dd, J = 8,9 y 2,7 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,39-7,62 (m, 4H), 7,59-7,68 (m, 2H), 8,41 (d, J = 7,9 Hz, 2H).

**Ejemplo 62**

60 Síntesis de 1-etil-7-(3-([2-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,84 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,90-2,00 (m, 4H), 2,58 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,95-4,00 (m, 4H), 4,08-4,22 (m, 1H), 6,44 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,6B (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 9,0 y 2,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,25-7,27 (m, 2H), 7,45-7,52 (m, 2H), 7,60-7,70 (m, 1H), 8,40 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,5 Hz, 2H).

### Ejemplo 63

10 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-([2-(2-oxo-2H-quinolín-1-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,87 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,92-2,04 (m, 2H), 2,80-2,86 (m 4H), 3,41 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,68-3,78 (m, 1H), 4,01 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,10-4,22 (m, 1H), 4,44 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,66-6,70 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 8,9 y 2,9 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,07-7,11 (m, 4H), 7,38-7,46 (m, 1H), 7,57 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

### Ejemplo 64

25 Síntesis de 1-etil-7-(3-([2-(6-metoxi-2-oxo-2H-quinolín-1-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,85 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,89-2,00 (m, 2H), 2,81 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,74 (s, 2H), 3,65-3,77 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,99 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,11-4,28 (m, 1H), 4,40 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 6,64-6,70 (m, 2H), 6,74 (dd, J = 8,9 y 2,9 Hz, 1H), 6,96-7,04 (m, 3H), 7,16-7,20 (m, 3H), 7,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

### Ejemplo 65

40 Síntesis de 1-etil-7-(3-([2-(6-metoxiquinolín-2-iloxi)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,82 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,90-2,05 (m, 2H), 2,77 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,97 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 4,58-5,59 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,95-4,04 (m, 2H), 4,04-4,19 (m, 1H), 4,50-4,63 (m, 2H), 6,59-6,66 (m, 2H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,24-7,27 (m, 3H), 7,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,42 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

### Ejemplo 66

55 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-([2-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,85 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,53-2,64 (m, 2H), 2,68-2,77 (m, 4H), 2,86 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,60-3,78 (m, 1H), 3,93-4,20 (m, 5H), 6,67 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,72-6,84 (m, 2H), 6,79 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7-10-7,22 (m, 5H), 8,44 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

**Ejemplo 67**

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)etil)piridín-4-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,88 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,74 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,83-2,95 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,89 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,11-4,21 (m, 1H), 6,53-6,70 (m, 3H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

**Ejemplo 68**

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{[2-(7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)etil]piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,88 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,74 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,83-2,95 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,90 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,05-4,21 (m, 3H), 6,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,60-6,70 (m, 2H), 7,03-7,10 (m, 3H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,73 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

**Ejemplo 69**

Síntesis de 1-etil-7-(3-{[2-(8-metoxi-2-oxo-2H-quinolín-1-il)etil]piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,87 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,78 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,68-3,79 (m, 3H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,05-4,21 (m, 1H), 4,80 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 6,65-6,78 (m, 3H), 6,96-7,03 (m, 1H), 7,11-7,23 (m, 5H), 7,62 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

**Ejemplo 70**

Síntesis de 1-etil-7-(3-{[2-(8-metoxiquinolín-2-iloxi)etil]piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,83 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,89-2,03 (m, 2H), 2,76 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,59-3,67 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,95-4,07 (m, 2H), 4,10-4,19 (m, 1H), 4,70 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,58-6,70 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95-7,05 (m, 1H), 7,11 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,23-7,38 (m, 4H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

**Ejemplo 71**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,87 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,82-1,95 (m, 2H), 2,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,76-2,89 (m, 2H),  
 3,38 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,63-3,78 (m, 1H), 3,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,11-4,20 (m, 1H),  
 6,43 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 9,0 y 2,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,05-  
 7,11 (m, 3H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

### Ejemplo 72

Síntesis de 1-etil-7-(3-{[2-(6-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-il)etil]piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,87 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,86-1,96 (m, 2H), 1,87-2,01 (in, 2H), 2,55-2,61 (m, 2H), 2,70-  
 2,85 (m, 6H), 3,40 (s, 3H), 3,62-3,78 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,98-4,21 (m, 3H), 6,48 (d, J = 2,3 Hz,  
 1H), 6,49 (dd, J = 8,2 and 2,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,0 y 2,7Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz,  
 1H), 7,18-7,23 (m, 3H), 8,44 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

### Ejemplo 73

Síntesis de 1-etil-7-(3-{[2-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-il)etil]piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,85 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,84-1,96 (m, 2H), 2,55-2,63 (m, 2H), 2,62-2,71 (m, 4H), 2,75-  
 2,84 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,64-3,76 (m, 1H), 3,96-4,23 (m, 5H), 6,61-6,75 (m, 5H),  
 7,16-7,22 (m, 3H), 8,45 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

### Ejemplo 74

Síntesis de N-(3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil)-N-(2-(7-metil-1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida

Se añadieron N,N,N',N'-tetrametil-azodicarboxamida (TMAD) (118mg) y tri-n-butyl-fosfina (0,17 ml) a una solución en THF (5 ml) de N-(3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil)-2-nitrobenzenosulfonamida (231 mg) y 2-(2-hidroxietil)-7-metil-2H-isoquinolín-1-ona (93 mg) y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 20: 1 -->10: 1) . El producto purificado se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 205 mg (rendimiento: 65%) de N-(3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil)-N-(2-(7-metil-1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil)-2-nitrobenzenosulfonamida en forma de un sólido amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,84 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,04-2,19 (2H, m), 2,49 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,62 (2H, t, J =  
 6,7 Hz), 3,60-3,78 (1H, m), 3,73 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,94 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,10-4,26 (1H, m), 4,23 (2H, t, J = 6,7  
 Hz), 6,43 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,68 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 2,7 y 8,9 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,3 Hz),  
 7,17 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,46-7,54 (1H, m), 7,54-7,62 (3H, m), 7,93-8,03 (1H, m), 8,16  
 (1H, s).

### Ejemplo 75

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[2-(7-metil-1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18 se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,84 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52 (3H, s), 1,09-2,05 (2H, m), 2,48 (3H,s), 2,87 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,06 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,38 (3H, s), 3-61-3,76 (1H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,14 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,10-4,22 (1H, m), 6,44 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 2,7 y 8,9 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,40 (1H, d, 8,0 Hz), 7,45-7,50 (1H, m), 8,22 (1H, s).

**Ejemplo 76**

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-([2-(7-metil-1-oxo-1H-quinolín-2-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando los materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,32 (3H, s), 2,00-2,24 (2H, m), 2-44 (3H, s), 2,89-4,60 (10H, m), 3,30 (3H, s), 4,81 (2H, s), 6,62 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,85 (1H, s), 7,36 (1H, d, J = 9,1Hz), 7,45 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,95-8-13 (5H, m), 8,86 (2H, d, J = 6,0 Hz).

**Ejemplo 77**

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

Se añadió 4-piridin-carbaldehído (0,64 ml, 6,8 mmoles) a una solución en metanol (10 ml) de 7-(3-aminopropoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (2,18 g, 6,8 mmoles) y se agitó bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió a la misma borohidruro sódico (257 mg, 6,8 mmoles) a 0°C. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con agua y con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, en este orden, 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 = 9:1-->3:2). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 2,35 g (rendimiento: 84%) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-([piridín-4-ilmetil]amino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona en forma de un aceite amarillo pálido.

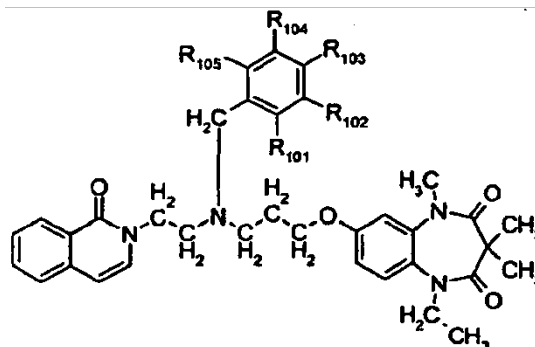
RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,86 (s, 3H), 1,12 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,84 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,62-3,78 (m, 1H), 3,85 (s, 2H), 4,09 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,06-4,24 (m, 1H), 6,71 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 9,0 y 2,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26-7,27 (m, 2H), 8,53 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

**Ejemplos 78 a 456**

Utilizando materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos anteriormente indicados se prepararon los compuestos mostrados en las Tablas 1 a 33.

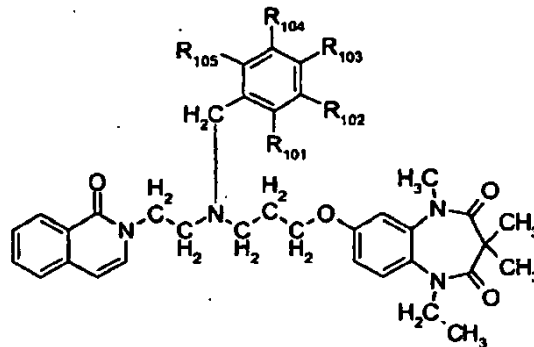
Tabla 1



Ejemplo	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
78	-H	-H	-H	-H	-H	581
79	-H	-H	-CO <sub>2</sub> H	-H	-H	625
80	-H	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	657

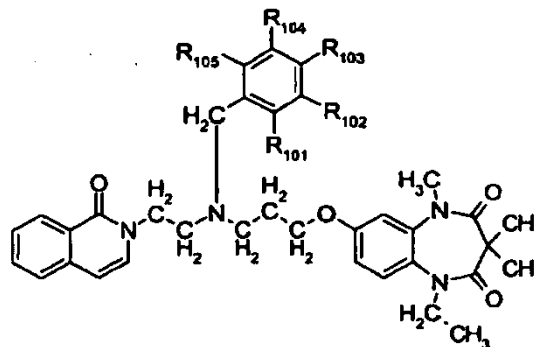
Ejemplo	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
81	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	611
82	-H	-H	-OH	-H	-H	597
83	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	595
84	-H	-H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	623
85	-H	-H	-CN	-H	-H	606
86	-H	-H	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	625
87	-H	-OH	-H	-H	-H	597
88	-H	-H	-NHCOCH <sub>3</sub>	-H	-H	638
89	-Cl	-H	-H	-H	-H	615
90	-H	-Cl	-H	-H	-H	615
91	-H	-H	-Cl	-H	-H	615
92	-F	-H	-H	-H	-H	599
93	-CN	-H	-H	-H	-H	606
94	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	649
95	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	649
96	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	595
97	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	649
98	-H	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	609
99	-H	-H	-F	-H	-H	599
100	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	595
101	-H	-CN	-H	-H	-H	606
102	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	611
103	-H	-H	-SCH <sub>3</sub>	-H	-H	627
104	-H	-H	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	639

Tabla 2



Ejemplo	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
105	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4-t	-H	-H	657
106	-H	-H	-2-TIENILO	-H	-H	663
107	-OH	-H	-H	-H	-H	597
108	-H	-H	-3-PIRIDILO	-H	-H	658
109	-H	-3-PIRIDILO	-H	-H	-H	658
110	-3-PIRIDILO	-H	-H	-H	-H	658
111	-2-TIENILO	-H	-H	-H	-H	663
112	-H	-H	-2-FURILO	-H	-H	647

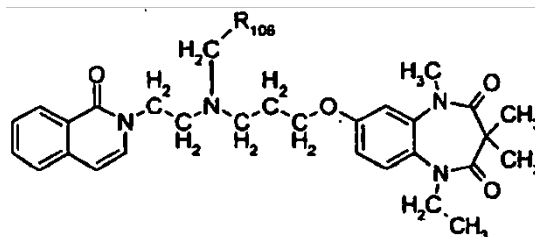
5 Tabla 3





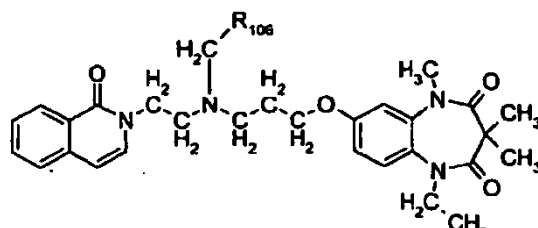
Ejemplo	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
113	-H	-H		-H	-H	648
114	-H	-H		-H	-H	647
115	-H	-H		-H	-H	664
116		-H	-H	-H	-H	679
117	-H		-H	-H	-H	647
118	-H	-H		-H	-H	680
119	-H	-H		-H	-H	661
120	-H		-H	-H	-H	661
121	-H	-H		-H	-H	659
122	-H		-H	-H	-H	659

Tabla 4



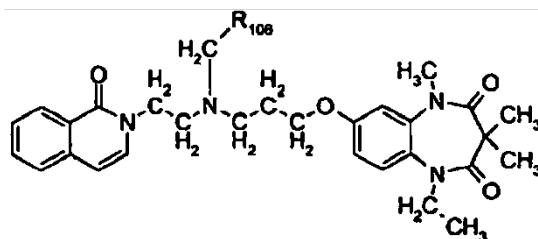
Ejemplo	R106	MS(M+1)
123	-2-IMIDAZOLILO	571
124	-2-PIRIDILO	582
125	-3-TIENILO	587
126	-3-INDOLILO	620
127	-2-BENZOFURANILO	621
128	-4-QUINOLILO	632
129	-2-QUINOLILO	632
130	-CH = CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (trans)	607
131	-4-IMIDAZOLILO	571
132	-2-FURILO	571
133	-2-NAFTILO	631
134	-5-BENZOFURANILO	621
135	-3-QUINOLILO	632
136	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	595
137	-8-QUINOLILO	632
138	-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	609
139	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	609

Tabla 5



Ejemplo	R106	MS(M+1)
140		585
141		601
142		647
143		634
144		621
145		627
146		664
147		597
148		615
149		631

Tabla 6



Ejemplo	R106	MS(M+1)
150		651
151		599
152		651
153		621

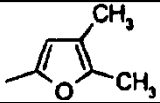
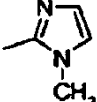
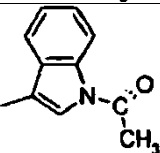
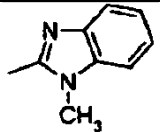
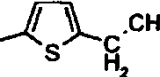
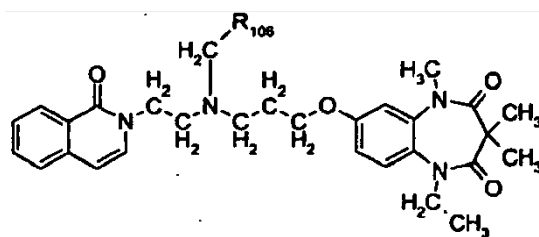
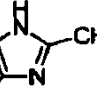
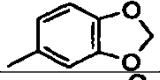
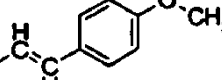
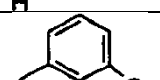
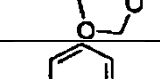
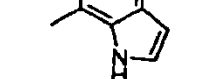
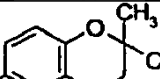
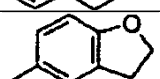
Ejemplo	R106	MS(M+1)
154		599
155		585
156		662
157		635
158		615

Tabla 7



Ejemplo	R106	MS(M+1)
159		585
160		625
161		637
162		625
163		620
164		665
165		623
166		639

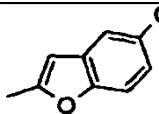
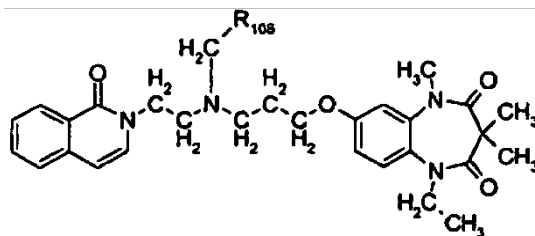
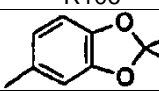
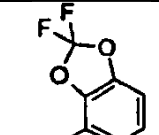
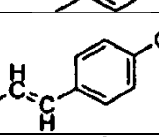
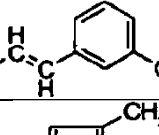
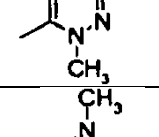
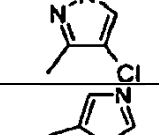
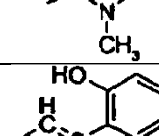
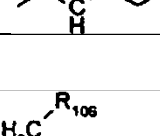
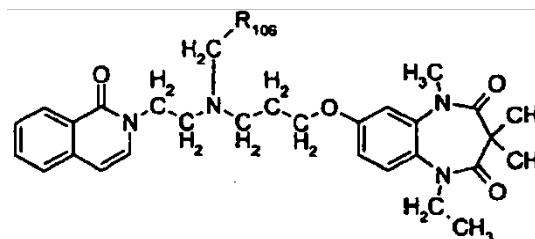
Ejemplo	R106	MS(M+1)
167		655

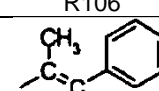
Tabla 8



Ejemplo	R106	MS(M+1)
168		661
169		661
170		632
171		632
172		599
173		619
174		585
175		623

5 Tabla 9



Ejemplo	R106	MS(M+1)
176		621

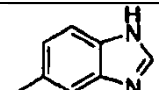
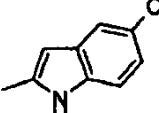
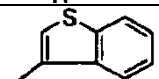
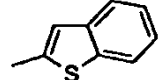
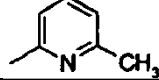
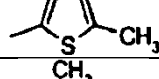
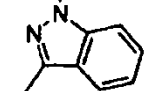
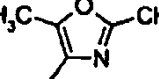
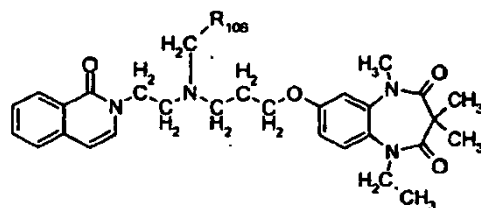
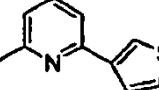
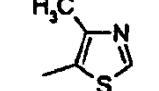
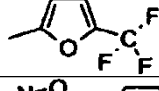
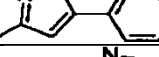
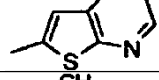
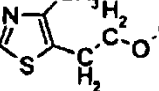
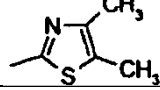
Ejemplo	R106	MS(M+1)
177		621
178		654
179		637
180		637
181		596
182		601
183		635
184		600

Tabla 10



Ejemplo	R106	MS(M+1)
185		664
186		602
187		639
188		648
189		639
190		660
191		616

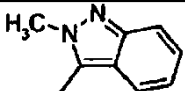
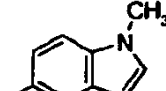
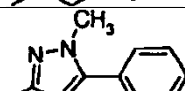
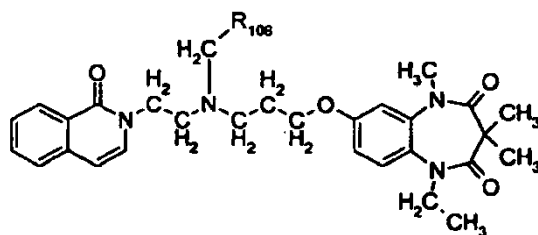
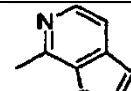
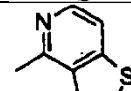
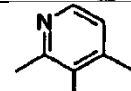
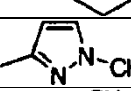
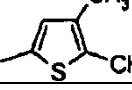
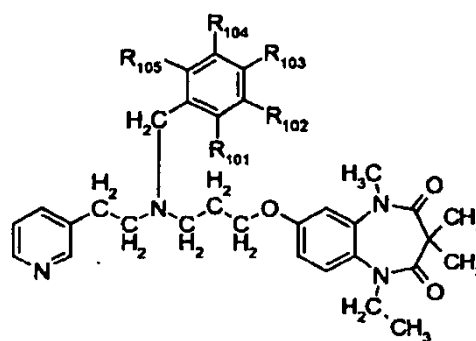
Ejemplo	R106	MS(M+1)
192		635
193		634
194		661

Tabla 11



Ejemplo	R106	MS(M+1)
195		622
196		638
197		636
198		585
199		615

5 Tabla 12

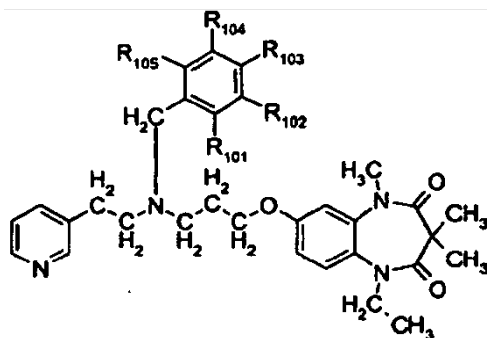


Ejemplo	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
200	-H	-H	-H	-H	-H	515
201	-H	-H	-CO <sub>2</sub> H	-H	-H	559
202	-H	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	591
203	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	545
204	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	545
205	-H	-H	-OH	-H	-H	531
206	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	529
207	-H	-H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	557
208	-H	-H	-CN	-H	-H	540

ES 2 494 366 T3

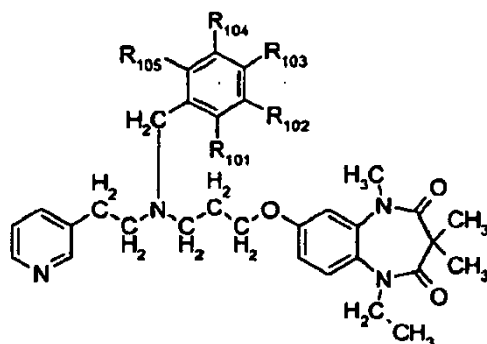
Ejemplo	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
209	-H	-H	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	559
210	-H	-H	-H	-OH	-H	531
211	-H	-H	-OH	-OH	-H	547
212	-H	-H	-H	-H	-CO <sub>2</sub> H	559
213	-H	-H	-NHCOCH <sub>3</sub>	-H	-H	572
214	-H	-H	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	616
215	-H	-H	-H	-H	-Cl	549
216	-H	-H	-H	-Cl	-H	549
217	-H	-H	-Cl	-H	-H	549
218	-H	-H	-H	-H	-F	533
219	-H	-H	-H	-H	-CN	540
220	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	583
221	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	583
222	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	529
223	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	583
224	-H	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	543
225	-H	-H	-F	-H	-H	533
226	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	529
227	-H	-H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H	573

Tabla 13



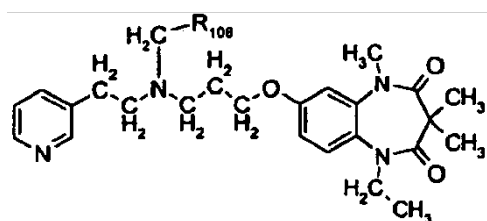
Ejemplo	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
228	-H	-H	-H	-F	-H	533
229	-H	-H	-H	-CN	-H	540
230	-H	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	545
231	-H	-H	-SCH <sub>3</sub>	-H	-H	561
232	-H	-H	-H	-H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	573
233	-H	-H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H	593
234	-H	-H	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	573
235	-H	-H	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	591
236	-H	-H	-H	-H	-NHSO <sub>2</sub> H <sub>3</sub>	608
237	-H	-H	-1-IMIDAZOLILO	-H	-H	581
238	-H	-H	-2-TIENILO	-H	-H	597
239	-H	-H	-H	-H	-OH	531
240	-H	-H	-3-PIRIDILO	-H	-H	592
241	-H	-H	-H	-3-PIRIDILO	-H	592
242	-H	-H	-H	-H	-3-PIRIDILO	592
243	-H	-H	-H	-H	-2-TIENILO	597
244	-H	-H	-2-FURI	-H	-H	581

Tabla 14



Ejemplo	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
245	-H	-H		-H	-H	582
246	-H	-H	-H	-H		613
247	-H	-H	-H		-H	581
248	-H	-H		-H	-H	614
249	-H	-H		-H	-H	595
250	-H	-H	-H		-H	595
251	-H	-H		-H	-H	593
252	-H	-H	-H		-H	593
253	-H	-H		-H	-H	598

Tabla 15

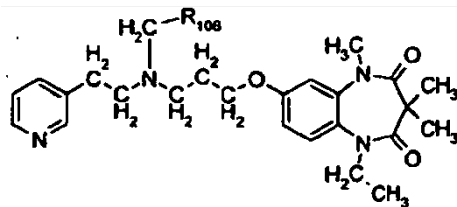


Ejemplo	R106	MS(M+1)
254	-3-FURILO	505
255	-2-PIRIDILO	516
256	-2-TIENILO	521
257	-3-TIENILO	521
258	-2-BENZOFURANILO	555
259	-4-QUINOLILO	566
260	-2-QUINOLILO	566
261	-CH = CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (trans)	541
262	-2-TIAZOLILO	522
263	-1-NAFTILO	565
264	-2-FURILO	505
265	-2-NAFTILO	565
266	-5-BENZOFURANILO	555
267	-3-QUINOLILO	566
268	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	529
269	-8-QUINOLILO	566



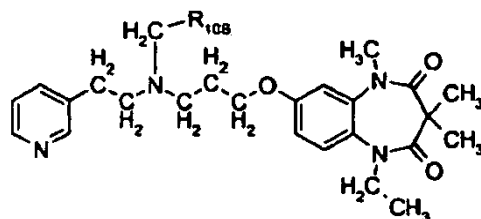
Ejemplo	R106	MS(M+1)
270	-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	543
271	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	543
272	-6-QUINOLILO	566
273	-2-BENZOTIAZOLILO	572

Tabla 16



Ejemplo	R106	MS(M+1)
274		519
275		535
276		581
277		568
278		555
279		561
280		598
281		531
282		549
283		565

5 Tabla 17



Ejemplo	R106	MS(M+1)
284		585
285		533

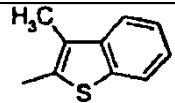
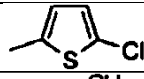
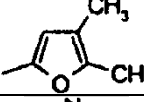
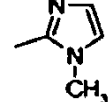
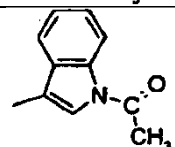
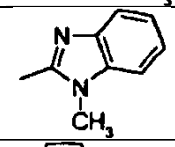
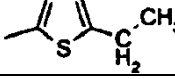
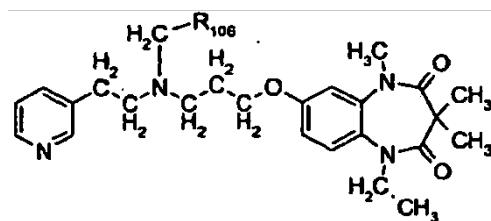
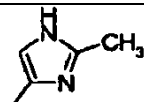
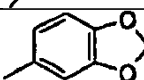
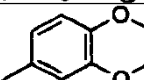
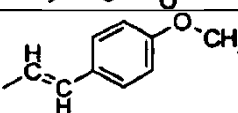
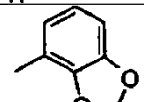
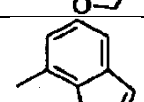
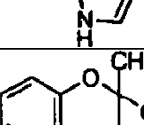
Ejemplo	R106	MS(M+1)
286		585
287		555
288		533
289		519
290		596
291		569
292		549

Tabla 18



Ejemplo	R106	MS(M+1)
293		519
294		559
295		573
296		571
297		559
298		554
299		599

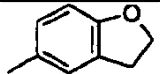
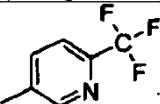
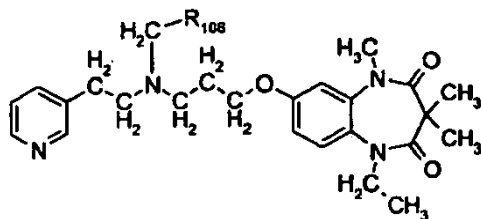
Ejemplo	R106	MS(M+1)
300		557
301		584

Tabla 19



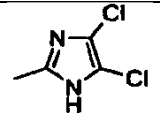
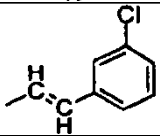
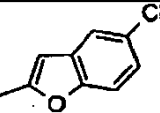
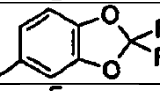
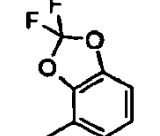
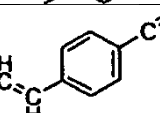
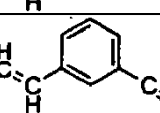
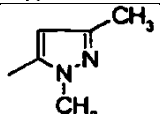
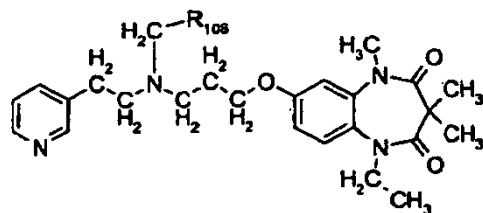
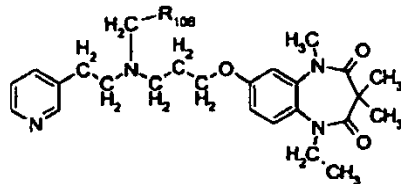
Ejemplo	R106	MS(M+1)
302		573
303		575
304		589
305		595
306		595
307		566
308		566
309		533

Tabla 20



Ejemplo	R106	MS(M+1)
310		553
311		519
312		557
313		555
314		555
315		588
316		571
317		571
318		530

Tabla 21



Ejemplo	R106	MS(M+1)
319		535
320		569
321		534

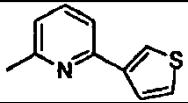
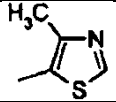
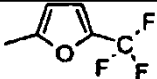
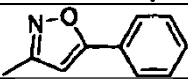
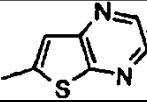
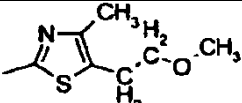
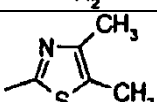
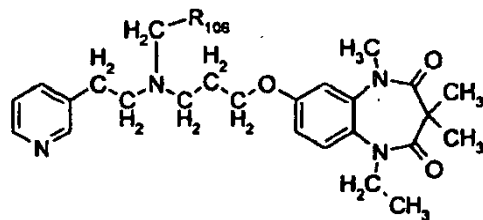
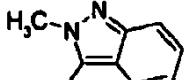
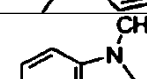
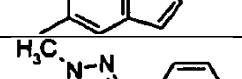
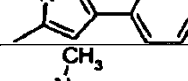
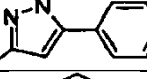
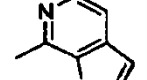
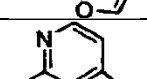
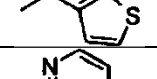
Ejemplo	R106	MS(M+1)
322		598
323		536
324		573
325		582
326		573
327		594
328		550

Tabla 22



Ejemplo	R106	MS(M+1)
329		569
330		568
331		595
332		595
333		556
334		572
335		570
336		519

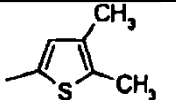
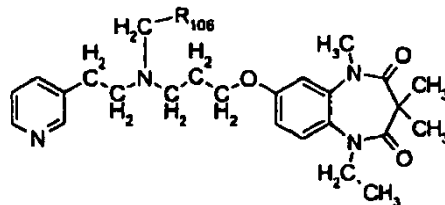
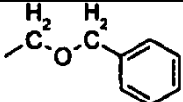
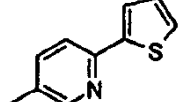
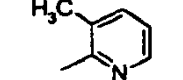
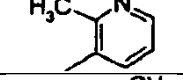
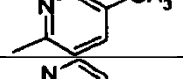
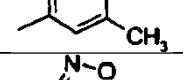
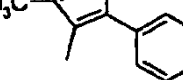
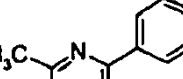
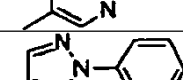
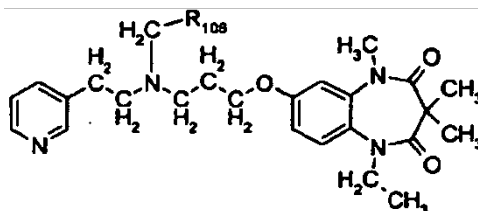
Ejemplo	R106	MS(M+1)
337		549

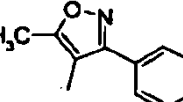
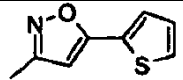
Tabla 23



Ejemplo	R106	MS(M+1)
338		559
339		598
340		530
341		530
342		530
343		530
344		596
345		607
346		595

5 Tabla 24



Ejemplo	R106	MS(M+1)
347		596
348		588

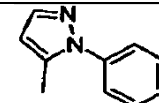
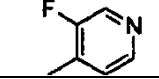
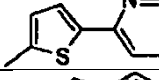
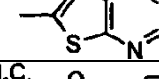
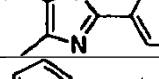
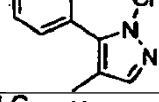
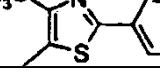
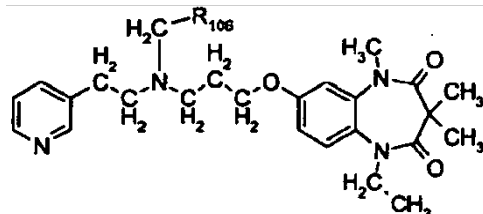
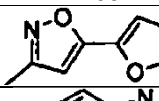
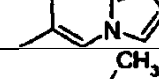
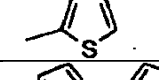
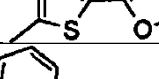
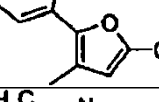
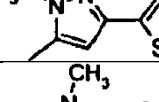
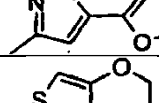
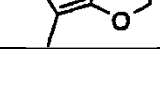
Ejemplo	R106	MS(M+1)
349		581
350		534
351		598
352		572
353		596
354		595
355		612

Tabla 25



Ejemplo	R106	MS(M+1)
356		572
357		555
358		535
359		587
360		595
361		601
362		585
363		579

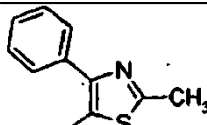
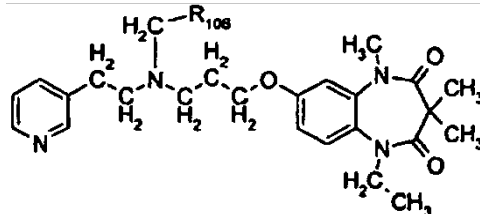
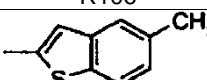
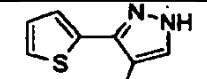
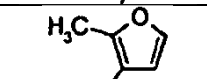
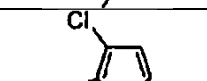
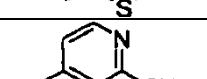
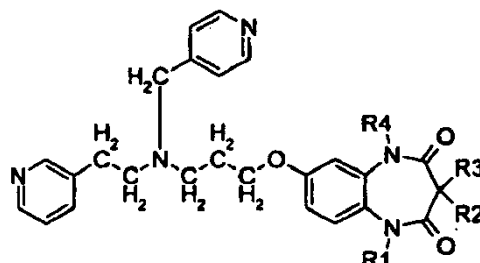
Ejemplo	R106	MS(M+1)
364		612

Tabla 26



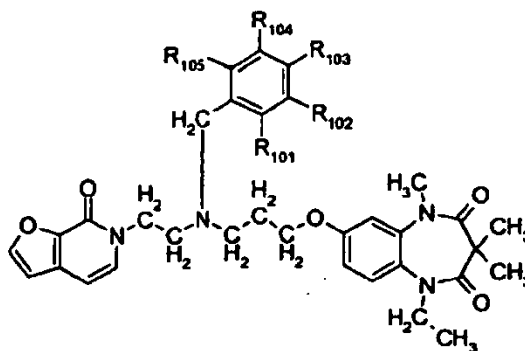
Ejemplo	R106	MS(M+1)
365		585
366		587
367		519
368		555
369		530

5 Tabla 27



Ejemplo	R1	R2	R3	R4	MS(M+1)
370	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	474
371	-H	-H	-H	-H	446

Tabla 28

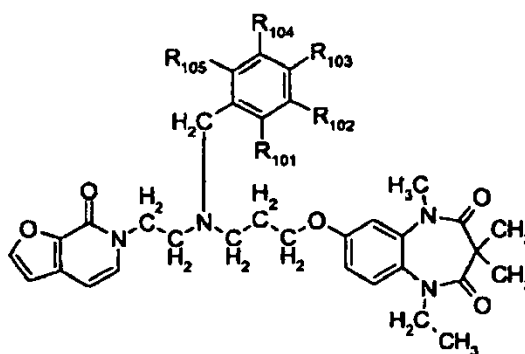


Ejemplo	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
372	-H	-H	-H	-H	-H	571
373	-H	-H	-CO <sub>2</sub> H	-H	-H	615



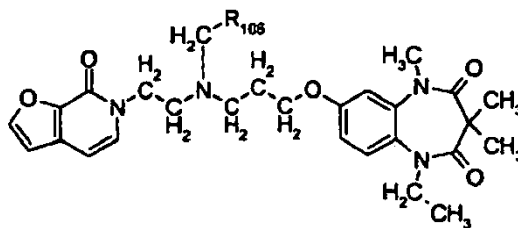
Ejemplo	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
374	-H	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	647
375	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	601
376	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	601
377	-H	-H	-OH	-H	-H	587
378	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	585
379	-H	-H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	613
380	-H	-H	-CN	-H	-H	596
381	-H	-H	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	615
382	-H	-H	-H	-OH	-H	587
383	-H	-H	-OH	-OH	-H	603
384	-H	-H	-H	-H	-CO <sub>2</sub> H	615
385	-H	-H	-NHCOCH <sub>3</sub>	-H	-H	628
386	-H	-H	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> N(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	672
387	-H	-H	-H	-H	-Cl	605
388	-H	-H	-H	-Cl	-H	605
389	-H	-H	-Cl	-H	-H	605
390	-H	-H	-H	-H	-F	589
391	-H	-H	-H	-H	-CN	596
392	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	639
393	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	639
394	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	585
395	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	639
396	-H	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	599
397	-H	-H	-F	-H	-H	589
398	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	585
399	-H	-H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H	629

Tabla 29



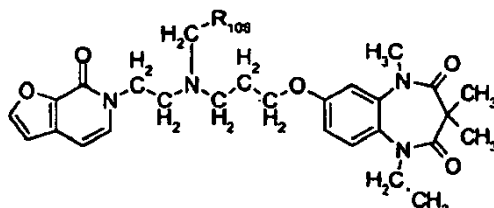
Ejemplo	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
400	-H	-H	-H	-F	-H	589
401	-H	-H	-H	-CN	-H	596
402	-H	-H	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	601
403	-H	-H	-SCH <sub>3</sub>	-H	-H	617
404	-H	-H	-H	-H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	629
405	-H	-H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-H	-H	649
406	-H	-H	-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	-H	629
407	-H	-H	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	647
408	-H	-H	-H	-H	-NHSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	664
409	-H	-H	-1-IMIDAZOLILO	-H	-H	637
410	-H	-H	-2- TIENILO	-H	-H	653
411	-H	-H		-H	-H	638
412	-H	-H		-H	-H	654

Tabla 30



Ejemplo	R106	MS(M+1)
413	-3-FURILO	561
414	-2-IMIDAZOLILO	561
415	-2-PIRIDILO	572
416	-3-PIRIDILO	572
417	-2-TIENILO	577
418	-3-TIENILO	577
419	-2-BENZOFURANILO	611
420	-4-QUINOLILO	622
421	-2-QUINOLILO	622
422	-CH = CHC6H5(trans)	597
423	-2-TIAZOLILO	578
424	-4-IMIDAZOLILO	561
425	-1-NAFTILO	621
426	-2-FURILO	561
427	-2-NAFTILO	621
428	-5-BENZOFURANILO	611

Tabla 31



5

Ejemplo	R106	MS(M+1)
429		575
430		591
431		637
432		624
433		611
434		617
435		654
436		587

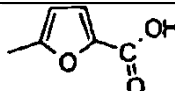
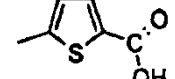
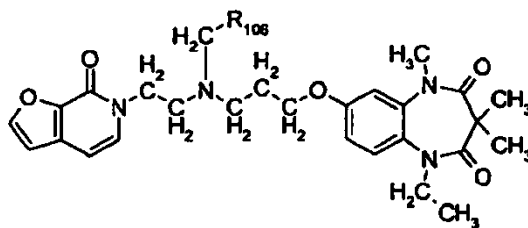
Ejemplo	R106	MS(M+1)
437		605
438		621

Tabla 32



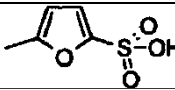
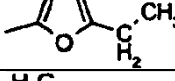
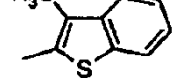
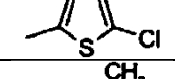
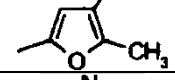
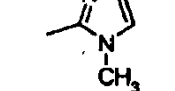
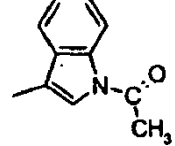
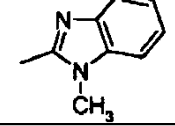
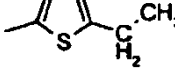
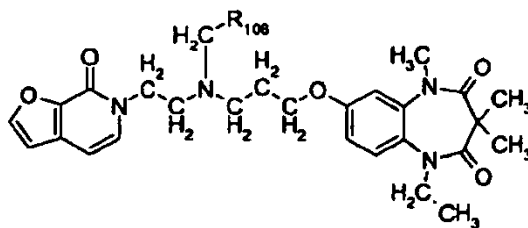
Ejemplo	R106	MS(M+1)
439		641
440		589
441		641
442		611
443		589
444		575
445		652
446		625
447		605

Tabla 33



Ejemplo	R106	MS(M+1)
448		575
449		615
450		629
451		627
452		615
453		610
454		655
455		613
456		629

5 Utilizando los materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos de referencia 1 a 62, se sintetizaron los compuestos objetivo siguientes.

#### Ejemplo de referencia 63

10 (1-Oxo-1H-isoquinolín-2-il)acetaldehído

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

15 4,78 (s, 2H), 6,59 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 1H), 8,44 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 9,76 (s, 1H).

#### Ejemplo de referencia 64

(2-Oxo-2H-quinolín-1-il)acetaldehído

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

5,15 (s, 2H), 6,76 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 7,54-7,60 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 7,7 y 1,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 9,70 (s, 1H).

**Ejemplo de referencia 65**

6-(2,2-Dihidroxiethyl)-6H-tieno[2,3-c]piridín-7-ona

5 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) 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).

10 **Ejemplo de referencia 66**

5-(2,2-Dihidroxiethyl)-5H-furo[3,2-c]piridín-4-ona

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

15 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).

20 **Ejemplo de referencia 67**

5-(2,2-Dihidroxiethyl)-5H-tieno[3,2-c]piridín-4-ona

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

25 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 68**

30 2-Bromo-5-(2,2-dihidroxiethyl)-5H-furo[3,2-c]piridín-4-ona

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

35 3,86 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,95-5,03 (m, 1H), 6,07 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 6,69 (dd, J = 7,4 y 0,8 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 1H).

**Ejemplo de referencia 69**

40 5-(2,2-Dihidroxiethyl)-2-metil-5H-furo[3,2-c]piridín-4-ona

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

45 2,36 (s, 3H), 3,86 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,94-4,98 (m, 1H), 6,04 (d, 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 70**

5-(2,2-Dihidroxiethyl)-2-etil-5H-tieno[3,2-c]piridín-4-ona

50 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

1,73 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 3,31 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 4,32 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 5,40-5,51 (m, 1H), 6,53 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 1H).

55 **Ejemplo de referencia 71**

(7-Bromo-1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)acetaldehído

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

60 4,77 (s, 2H), 6,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,5 y 2,1 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 9,73 (s, 1H).

**Ejemplo de referencia 72**

65 (1-Oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-isoquinolín-2-il)acetaldehído

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

5 1,73-1,94 (4H, m), 2,64-2,81 (2H, m), 2,81-2,98 (2H, m), 5,04-5,17 (2H, m), 6,72-6,84 (1H, m), 7,08 (1H, d, J = 6,5 Hz), 8,31 (1H, d, J = 6,5 Hz).

**Ejemplo de referencia 73**

2-Butilpiridín-3-carbaldehído

10 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

15 0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,41-1,48 (2H, m), 1,67-1,76 (2H, m), 3,21 (2H, t, J = 8,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 7,8 y 4,8 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 7,8 y 1,9 Hz), 8,72 (1H, dd, J = 4,8 y 1,9 Hz), 10,36 (1H, s).

**Ejemplo de referencia 74**

Ácido 1-(etoxicarbonil)ciclobutanocarboxílico

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,27 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,00-2,07 (m, 2H), 2,60 (t, J = 8,2 Hz, 4H), 4,25 (q, J = 7,1 Hz, 1H).

**Ejemplo de referencia 75**

25 1-(2-Aminofenilcarbamoil)ciclobutanocarboxilato de etilo

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

30 1,34 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,97-2,08 (m, 2H), 2,60-2,68 (m, 2H), 2,71-2,82 (m, 2H), 3,80 (br, 2H), 4,29 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 6,77-6,83 (m, 2H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,95 (br, 1H).

**Ejemplo de referencia 76**

35 Spiro[benzo[b][1,4]diazepín-3,1'-ciclobután]-2,4(1H,5H)-diona

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

40 1,59-1,70 (m, 2H), 3,29-3,44 (m, 4H), 7,07-7,14 (m, 4H), 10,4 (br, 2H).

**Ejemplo de referencia 77**

1,5-Dimetilspiro[benzo[b][1,4]diazepín-3,1'-ciclobutano]-2,4(1H,5H)-diona

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,26-1,68 (m, 4H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,44 (s, 6H), 7,23-7,30 (m, 4H).

**Ejemplo de referencia 78**

50 1,5-Dimetil-7-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolán-2-il)spiro[benzo[b][1,4]diazepín-3,1'-ciclobután]-2,4(1H,5H)-diona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

55 1,26 (s, 6H), 1,60 (s, 6H), 1,62-1,69 (m, 4H), 2,06-2,89 (m, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 7,26-7,28 (m, 1H), 7,65-7,70 (m, 2H).

**Ejemplo de referencia 79**

60 7-Hidroxi-1,5-dimetilspiro[benzo[b][1,4]diazepín-3,1'-ciclobután]-2,4(1H,5H)-diona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

65 1,58-1,62 (m, 4H), 2,83-2,88 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,44 (s, 3H), 7,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,7 y 2,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,1 Hz, 1H).

**Ejemplo 457**Síntesis de sulfato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[(piridín-4-ilmetil)amino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

5 Se añadió ácido sulfúrico (13 µl) a una solución en acetato de etilo (5 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[(piridín-4-ilmetil)amino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (100 mg, 0,24 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla resultante se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera sulfato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[(piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona en forma de un sólido amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

15 0,74 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 2,14-2,18 (m, 2H), 3,14-3,18 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,61-3,69 (m, 1H), 4,00-4,09 (m, 1H), 4,10-4,14 (m, 2H), 4,27 (s, 2H), 6,94-6,95 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,55-7,57 (m, 2H), 8,62-8,64 (m, 2H).

**Ejemplo 458**Síntesis de tris-fosfato de 1,3,3,5-tetrametil-7-(3-[[2-(1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolín-2-ilet)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20 Se añadió una solución acuosa de ácido fosfórico al 85% (0,34 ml) a una solución en etanol (19 ml) de 1,3,3,5-tetrametil-7-(3-[[2-(1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolín-2-ilet)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (1,05 g, 1,84 mmoles) y se agitó a 50°C durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. La materia insoluble precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con etanol y se secó, obteniendo de esta manera 1,59 g (rendimiento: 73%) de tris(fosfato) de 1,3,3,5-tetrametil-7-(3-[[2-(1-oxo-3,4-dihidro-1H-isoquinolín-2-ilet)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona en forma de un sólido blanco.

30 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

35 0,75 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,78-1,98 (2H, m), 2,55-2,77 (4H, m), 2,81-2,98 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,51 (2H, t, 6,6 Hz), 3,62 (2H, m), 3,68 (s, 2 H), 3,99 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,75 (2H, dd, J = 2,6 y 9,0 Hz), 6,82 (2H, d, 2,6 Hz), 7,21-7,38 (5H, m), 7,41-7,51 (1H, m), 8,34 (2H, d, J = 5,8Hz)

**Ejemplo 459**Síntesis de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilo)propil]-N-(2-piridín-3-ilet)isonicotinamida

40 Se añadió hidrocloreuro de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (WSC) (0,16 g, 0,85 mmoles) a una solución en acetonitrilo (6 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[3-(2-piridín-3-iletilamino)propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (0,3 g, 0,71 mmoles), ácido isonicotínico (96 mg, 0,78 mmoles) y 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (0,138 g, 0,85 mmoles) y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se concentró bajo presión reducida. Se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico a la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo. Se secó la capa orgánica sobre sulfato sódico anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo obtenido de esta manera se purificó mediante cromatografía líquida de presión intermedia (gel de sílice, diclorometano:metanol = 92:8). El producto purificado se concentró bajo presión reducida y se cristalizó a partir de acetato de etilo, éter dietílico y n-hexano. Los cristales precipitados se recogieron mediante filtración y se secaron, obteniendo de esta manera 0,21 g (rendimiento: 56%) de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilo)propil]-N-(2-piridín-3-ilet)isonicotinamida en forma de unos polvos blancos. Punto de fusión: 88,1°C a 92,2°C

**Ejemplo 460**Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-ilet)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

60 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

65 0,88 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,74 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,83-2,95 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,89 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,12 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,11-4,21 (m, 1H),

6,53-6,70 (m, 3H), 7,05 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

#### Ejemplo 461

5 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-([2-(7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

15 0,88 (s, 3H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,74 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,83-2,95 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,68-3,74 (m, 3H), 3,90 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,05-4,21 (m, 3H), 6,56 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,60-6,70 (m, 2H), 7,03-7,10 (m, 3H), 7,16-7,23 (m, 2H), 7,73 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 5,9 Hz, 2H).

#### Ejemplo 462

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

25 Punto de fusión: 93,8°C

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

30 0,87 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,82-1,95 (m, 2H), 2,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,76-2,89 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,63-3,78 (m, 1H), 3,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,11-4,20 (m, 1H), 6,43 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 9,0 y 2,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,05-7,11 (m, 3H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 6,0 Hz, 2H).

#### Ejemplo 463

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

40 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6 se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

45 0,75 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,15 (br, 2H), 2,95-3,40 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,61-3,73 (m, 3H), 4,01-4,09 (m, 3H), 4,34 (br, 4H), 6,81 (br, 2H), 6,88 (br, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,74 (br, 1H), 8,13 (br, 2H), 8,86 (br, 2H).

#### Ejemplo 464

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

60 0,75 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,00-2,22 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,11-3,39 (m, 7H), 3,60-3,71 (m, 1H), 4,02-4,07 (m, 3H), 4,30-4,45 (m, 2H), 4,51-4,71 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,72 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,84-6,90 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 7,3Hz, 1H), 8,21 (br, 2H), 8,89 (br, 2H).



**Ejemplo 465**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,87 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,83-1,96 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,72 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,66-3,79 (m, 1H), 3,89 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,08-4,23 (m, 3H), 6,37 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,49-6,54 (m, 1H), 6,63-6,69 (m, 2H), 7,01 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,08-7,12 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,35-8,37 (m, 2H).

**Ejemplo 466**

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-7-(3-[[2-(2-etil-4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6 se sintetizó el compuesto objetivo.

Amorfo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

(0,75 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,09 (br, 2H), 2,87 (g, J = 7,5 Hz, 2H), 3,10-3,21 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,51-3,69 (m, 3H), 3,90-4,09 (m, 5H), 4,30 (br, 2H), 6,71-6,88 (m, 3H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 1H), 7,52 (br, 1H), 7,86 (br, 2H), 8,69 (br, 2H).

**Ejemplo 467**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6 se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,05-2,20 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 3,05-3,20 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,61-3,73 (m, 3H), 3,95-4,05 (m, 3H), 4,31 (br, 4H), 6,63 (br, 1H), 6,81-6,88 (m, 2H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,04 (br, 2H), 8,79 (br, 2H).

**Ejemplo 468**

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

Se añadieron una solución acuosa de carbonato sódico 2 N (0,3 ml) y tetracis(trifenilfosfina)paladio (0) (37,2 mg, 0,03 mmoles) a una solución en dimetoxietano (2 ml) de 7-(3-[[2-(2-bromo-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (0,20 g, 0,31 mmoles) y ácido furán-3-borónico (39,2 mg, 0,035 mmoles) y se agitó bajo una atmósfera de argón a 80°C durante 6,5 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0--> 93:7). El producto purificado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (10 ml). Se añadió una solución de HCl-acetato de etilo 4 N (0,5 ml) a la solución y se concentró a sequedad bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 0,10 g (rendimiento: 51%) de dihidrocloruro de 1-etil-7-(3-[[2-(2-furán-3-il-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona en forma de un sólido amorfo amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,73 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,09 (br, 2H), 3,21-3,40 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,51-3,64 (m, 3H), 3,81-4,01 (m, 5H), 4,30 (br, 2H), 6,78 (br, 2H), 6,84 (br, 1H), 6,98 (d, J = 0,74 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,93 (br, 2H), 8,19 (s, 1H), 8,74 (br, 2H).

**Ejemplo 469**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 468 se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo amarillo pálido

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,73 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 2,13 (br, 2H), 3,10-3,30 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,70-3,85 (m, 1H), 3,92-4,03 (m, 5H), 4,38 (br, 4H), 6,80-6,87 (m, 3H), 7,35 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,79-7,84 (m, 3H), 8,07 (br, 2H), 8,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,72 (dd, J = 1,3, 5,2 Hz, 1H), 8,82 (br, 2H), 9,23 (d, J = 1,8 Hz, 1H).

**Ejemplo 470**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 468 se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos amarillos

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 2,11 (br, 2H), 3,12-3,30 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,55-3,69 (m, 1H), 3,91-4,08 (m, 5H), 4,36 (br, 4H), 6,77-6,90 (m, 3H), 7,35 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,93 (br, 3H), 8,30 (br, 3H), 8,76 (br, 2H), 8,91 (d, J = 5,6 Hz, 2H).

**Ejemplo 471**

Síntesis de trihidrocloruro de [3-([2-(3-amino-henil)-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 468 se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,73 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 2,10 (br, 2H), 3,02-3,20 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,55-3,70 (m, 1H), 3,95-4,03 (m, 5H), 4,39 (br, 4H), 6,78-6,88 (m, 3H), 7,15-7,80 (m, 2H), 7,53 (br, 2H), 7,62-7,81 (m, 3H), 8,06 (br, 2H), 8,82 (br, 2H).

**Ejemplo 472**

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-([2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]piridín-3-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo.

Polvos blancos  
Punto de fusión: 125°C

**Ejemplo 473**

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-([2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]quinolín-4-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6 se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 2,00-2,28 (2H, m), 2,70-5,31 (15H, m), 6,45-6,59 (1H, m), 6,76-6,80 (1H, m), 6,83-6,87 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,42-7,58 (1H, m), 7,72-7,88 (1H, m), 7,95-8,19 (3H, m),

8,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,43-8,50 (1H, m), 9,03-9,19 (1H, m)

#### Ejemplo 474

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6 se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo.

10 Polvos blancos  
RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

15 0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 2,12-2,27 (2H, m), 3,20-3,44 (7H, m) 3,45-3,43 (2H, m), 3,63-3,70 (1H, m), 3,99-4,09 (3H, m), 4,35-4,37 (1H, m), 4,43-4,53 (1H, m) 6,68-6,71 (1H, m), 6,84-6,93 (4H, 0), 6,99-7,10 (2H, m), 7,20-7,26 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,54-7,58 (1H, m), 8,17(1H, s), 9,72-9-80 (1H, m)

#### Ejemplo 475

20 Síntesis de dihidrocloreto de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-([2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]tiazolín-2-ilmetilamino)-propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6 se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo. Polvos blancos.

25 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

30 0,75 (3H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 2,05-2,28 (2H, m), 3,10-3,84 (8H, m), 3,99-4,09 (3H, m), 4,40-4,50 (2H, m), 4,72-4,88 (2H, m), 6,64-6,67 (1H,m), 6,84-6,92 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 9,0Hz) 7,52-7,59 (1H, m), 7,65-7,91 (2H, m), 8,14 (1H, d, J = 1,9Hz)

#### Ejemplo 476

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 468 se sintetizó el compuesto objetivo.

40 Amorfo  
RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

45 0,72 (s, 3H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 2,09 (br, 2H), 3,11-3,30 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,61-3,72 (m, 1H), 3,60-4,04 (m, 5H), 4,38 (br, 1H), 4H), 6,71-6,88 (m, 3H), 7,46-7,51 (m, 3H), 7,74 (br, 1H), 7,86 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 8,03 (br, 2H), 8,81 (br, 2H).

#### Ejemplo 477

50 Síntesis de dihidrocloreto de 1-etil-7-[3-([2-(4-metoxifenil)-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il]etil]piridín-4-ilmetilamino)-propoxi]-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 468 se sintetizó el compuesto objetivo.

55 Amorfo  
RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

60 0,71 (s, 3H), 0,98 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 2,00 (br, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20-3,38 (m, 2H), 3,50-3,70 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,90-4,02 (m, 5H), 4,40 (br, 4H), 6,82 (br, 3H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30 (br, 2H), 7,66 (br, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,92 (br, 2H), 8,68 (br, 2H).

**Ejemplo 478**

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

5 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo. Aceite incoloro.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

10 0,86 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,91-2,08 (m, 2H), 2,66 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,61-3,78 (m, 1H), 3,97 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,03-4,20 (m, 1H), 6,60 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,7 y 9,0 Hz, 1H), 7,16-7,26 (m, 4H), 7,64-7,68 (m, 1H), 8,46-8,52 (m, 3H), 8,60 (br, 1H).

**Ejemplo 479**

Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[3-(piridín-4-ilmetil)piridín-2-ilmetilamino)propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 se sintetizó el compuesto objetivo.

Sólido blanco

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

25 0,76 (s, 3H), 1,05 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (s, 3H), 2,09 (br, 2H), 2,75 (br, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,61-3,73 (m, 1H), 4,03-4,30 (m, 5H), 4,53 (br, 2H), 6,81-6,82 (m, 2H), 7,34-7,37 (m, 1H), 7,94 (br, 1H), 8,15 (br, 2H), 8,64 (br, 1H), 8,80-8,87 (m, 3H), 9,01 (Br, 1H).

**Ejemplo 480**

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

35 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo. Aceite incoloro.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

40 0,86 (s, 3H), 1-15 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,91-2,04 (m, 2H), 2,71 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,61-3,72 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,99 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,05-4,20 (m, 1H), 6,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,8 y 9,0 Hz, 1H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,57-7,68 (m, 1H), 8,47-8,54 (m, 3H).

**Ejemplo 481**

Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[3-(piridín-4-ilmetil)piridín-3-ilmetilamino)propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

55 0,76 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,14 (br, 2H), 2,96 (br, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,61-3,73 (m, 1H), 4,03-4,10 (m, 3H), 4,27-4,32 (m, 4H), 6,81-6,85 (m, 2H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 (br, 1H), 7,81 (br, 1H), 8,07 (br, 3H), 8,81 (br, 3H).

**Ejemplo 482**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo. Aceite incoloro.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,86 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,91-2,02 (m, 2H), 2,66 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,62 (s, 4H), 3,61-3,78 (m, 1H), 3,92-3,99 (m, 2H), 4,01-4,20 (m, 1H), 6,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,8 y 9,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,28-7,30 (m, 4H), 8,50-8,53 (m, 4H).

5

**Ejemplo 483**Síntesis de trihidrocloruro de 7-[3-(bis-piridín-4-ilmetilamino)propoxi]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

10

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

15

0,75 (s, 3H), 1A2 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,01 (br, 2H), 2,67 (br, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,63-3,72 (m, 1H), 4,03-4,10 (m, 7H), 6,81-6,85 (m, 2H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,10 (br, 4H), 8,84 (br, 4H).

**Ejemplo 484**

20

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[3-[(5-metilfurán-2-ilmetil)piridín-4-ilmetilamino]propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

25

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7 se sintetizó el compuesto objetivo. Aceite amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

30

0,86 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,91-2,05 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,67 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,64 (s, 2H), 3,62-3,79 (m, 1H), 4,02 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,07-4,22 (m, 1H), 5,87 (br, 1H), 6,04 (br, 1H), 6,66 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 2,8 y 9,0 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H), 8,46-8,50 (m, 2H).

**Ejemplo 485**

35

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[3-[(5-metilfurán-2-ilmetil)piridín-4-ilmetilamino]propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

40

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6 se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

45

0,76 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,21-2,30 (m, 5H), 3,05 (br, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,62-3,72 (m, 1H), 4,02-4,11 (m, 3H), 4,23-4,58 (m, 4H), 6,10 (br, 1H), 6,57 (br, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,20 (br, 2H), 8,90 (br, 2H).

**Ejemplo 486**

50

Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[3-[(2-metilamino-etil)piridín-4-ilmetilamino]propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

55

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 44 se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

60

0,76 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,21 (br, 2H), 2,51 (s, 3H), 3,10 (br, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,35 (br, 2H), 3,61-3,72 (m, 1H), 4,00-4,12 (m, 5H), 4,55 (br, 2H), 6,90 (dd, J = 2,6, 9,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,35 (br, 2H), 8,95 (br, 2H), 9,50 (br, 2H).

**Ejemplo 487**Síntesis de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-N-metilbenzamida

5 Se añadió fosforocianidato de dietilo (0,15 g, 1,0 mmol) a una solución en THF (5 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-((2-metilaminoetil)piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (0,39 g, 0,83 mmoles), ácido benzoico (0,14 g, 1,1 mmoles) y trietilamina (0,15 ml, 1,1 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se purificó mediante cromatografía de columna de gel de sílice (acetato de etilo:metanol = 100:0-->80:20). El producto purificado se concentró bajo presión reducida, obteniendo de esta manera 0,41g (rendimiento: 86%) de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-N-metil-benzamida en forma de un aceite incoloro.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,84 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,86-1,98 (m, 2H), 2,72 (br, 4H), 2,93 (br, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,40-3,69 (m, 5H), 3,98 (br, 2H), 4,13-4,23 (m, 1H), 6,66 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,8 y 9,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,17-7,27 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 5H), 8,47-8,50 (m, 2H).

**Ejemplo 488**Síntesis de dihidrocloruro de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-tetrahidro-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-N-metilbenzamida

25 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

30 0,75 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (s, 3H), 2,38 (br, 2H), 2,97 (s, 3H), 3,32 (br, 5H), 3,40-3,49 (m, 2H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,97 (br, 2H), 4,01-4,10 (m, 1H), 4,15 (br, 2H), 4,87 (br, 2H), 6,90-6,95 (m, 2H), 7,40-7,49 (m, 6H), 8,50 (br, 2H), 9,05 (br, 2H).

**Ejemplo 489**Síntesis de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-tetrahidro-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-3-metoxi-N-metilbenzamida

40 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

45 0,84 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,92 (br, 2H), 2,71 (br, 4H), 2,93 (br, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,40-3,80 (m, 5H), 3,79 (s, 3H), 3,99 (br, 2H), 4,08-4,25 (m, 1H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,8 y 9,0 Hz, 1H), 6,85-6,94 (m, 3H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,12-7,30 (m, 3H), 8,47-8,50 (m, 2H).

**Ejemplo 490**Síntesis de dihidrocloruro de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-3-metoxi-N-metilbenzamida

50 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

55 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

60 0,75 (br, 3H), 1,00 (br, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,33 (br, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,30 (br, 7H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,01-4,15 (m, 5H), 4,71 (br, 2H), 6,91 (br, 2H), 7,02 (br, 3H), 7,32-7,41 (m, 2H), 8,17 (br, 2H), 8,89 (br, 2H).

**Ejemplo 491**Síntesis de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-4-metoxi-N-metilbenzamida

65 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto

objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

5 0,84 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,84-1,97 (m, 2H), 2,60-2,78 (m, 4H), 2,95 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,50-3,75 (m, 5H), 3,82 (s, 3H), 4,00 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,08-4,21 (m, 1H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H) 6,86 (dd, J = 2,8 y 9,0 Hz, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,17-7,21 (m, 2H), 7,32-7,33 (m, 2H), 8,47-8,50 (m, 2H).

#### 10 Ejemplo 492

Síntesis de dihidrocloruro de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-4-metoxi-N-metilbenzamida

15 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

20 0,75 (br, 3H), 1,00 (br, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,32 (br, 2H), 2,99 (s, 3H), 3,30 (br, 5H), 3,66 (br, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,88 (br, 3H), 4,10 (br, 3H), 4,64 (br, 2H), 6,87-6,97 (m, 4H), 7,38-7,45 (m, 3H), 8,12 (br, 2H), 8,95 (br, 2H).

#### Ejemplo 493

25 Síntesis de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-2-fluoro-N-metilbenzamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 497, se sintetizó el compuesto objetivo.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

35 0,84 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,95-2,04 (m, 2H), 2,43-2,59 (m, 2H), 2,81-2,95 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,62-3,79 (m, 5H), 4,02-4,21 (m, 3H), 6,61-6,79 (m, 3H), 7,00-7,39 (m, 6H), 8,46-8,49 (m, 2H).

#### Ejemplo 494

40 Síntesis de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-2-fluoro-N-metilbenzamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

45 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (br, 3H), 1,00 (br, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,32 (br, 2H), 2,88 (s, 3H), 3,30 (br, 5H), 3,68 (br, 3H), 4,12 (br, 5H), 4,72 (br, 2H), 6,89-6,93 (m, 2H), 7,29 (br, 2H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,51 (br, 2H), 8,29 (br, 2H), 8,96 (br, 2H).

#### 50 Ejemplo 495

Síntesis de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-2,N-dimetilbenzamida

55 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

60 0,84 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,95-2,04 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,43-2,59 (m, 2H), 2,73n (s, 3H), 2,72-2,81 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,62-3,79 (m, 5H), 4,02-4,27 (m, 3H), 6,60-6,79 (m, 2H), 7,00-7,35 (m, 7H), 8,46-8,52 (m, 2H).

#### Ejemplo 496

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

iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino}etil)-2,N-dimetilbenzamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

5 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

10 0,75 (s, 3H), 1,00 (br, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,33 (br, 2H), 2,78 (s, 3H), 3,30 (br, 5H), 3,60-3,75 (m, 3H), 4,04-4,08 (m, 3H), 4,13 (br, 2H), 4,71 (br, 2H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,15-7,31 (m, 4H), 7,40-7,42 (m, 1H), 8,23 (br, 2H), 8,92 (br, 2H).

**Ejemplo 497**

15 Síntesis de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino}etil)-4,N-dimetilbenzamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

20 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

25 0,84 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,51 (s, 3H), 1,84-1,98 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,60-2,78 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,53-3,78 (m, 5H), 4,00 (br, 2H), 4,07-4,22 (m, 1H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 2,8 y 9,0 Hz, 1H), 7,10-7,17 (m, 3H), 7,20-7,27 (m, 4H), 8,47-8,50 (m, 2H).

**Ejemplo 498**

30 Síntesis de dihidrocloruro de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino}etil)-4,N-dimetilbenzamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

35 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (s, 3H), 1,00 (br, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,32 (br, 5H), 2,95 (s, 3H), 3,30 (br, 5H), 3,60 -3,75 (m, 3H), 3,80 - 4,15 (m, 5H), 4,68 (br, 2H), 6,91 (br, 2H), 7,23 (br, 2H), 7,40-7,42 (m, 3H), 8,23 (br, 2H), 8,91 (br, 2H).

**Ejemplo 499**

40 Síntesis de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino}etil)-2-(2-metoxifenil)-N-metil-acetamida

45 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

50 0,84 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,84-1,99 (m, 2H), 2,60-2,73 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,41-3,53 (m, 2H), 3,65 (br, 2H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,93-4,00 (m, 2H), 4,06-4,21 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 6,63-6,73 (m, 2H), 6,80-6,97 (m, 4H), 7,10-7,24 (m, 3H), 8,47-8,49 (m, 2H).

**Ejemplo 500**

55 Síntesis de dihidrocloruro de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino}etil)-2-(2-metoxifenil)-N-metil-acetamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

60 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

65 0,74 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 2,25 (br, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,30 (br, 5H), 3,40-3,49 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,75 (br, 1H), 3,94-4,08 (m, 5H), 4,67 (br, 2H), 4,83 (s, 2H), 6,79-6,99 (m, 6H), 3,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,05 (br, 2H), 8,83 (br, 2H).



**Ejemplo 501**

Síntesis de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-2-(3-metoxifenil)-N-metilbenzamida

5 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

10 0,84 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,82-1,93 (m, 2H), 2,60-2,73 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,41-3,54 (m, 2H), 3,59-3,70 (m, 5H), 3,76 (s, 3H), 3,97 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,06-4,21 (m, 1H), 6,65-6,81 (m, 5H), 7,13-7,25 (m, 4H), 8-44-8,50 (m, 2H).

**Ejemplo 502**

Síntesis de dihidrocloruro de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-2-(3-metoxifenil)-N-metil-acetamida

20 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

25 0,74 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,24 (br, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,23 (br, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,63-3,72 (m, 6H), 4,01-4,08 (m, 5H), 4,62 (br, 4H), 6,78-6,91 (m, 5H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,22 (br, 2H), 8,90 (br, 2H).

**Ejemplo 503**

Síntesis de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-2-(4-metoxifenil)-N-metil-acetamida

35 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

40 0,84 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,82-1,93 (m, 2H), 2,57-2,73 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,60-3,75 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,97 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,06-4,21 (m, 1H), 6,65 (br, 1H), 6,73 (dd, J = 8,9 y 2,8 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,05-7,21 (m, 5H), 8,44-8,50 (m, 2H).

**Ejemplo 504**

Síntesis de dihidrocloruro de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-2-(4-metoxifenil)-N-metil-acetamida

50 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

55 0,74 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 2,27 (br, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,23 (br, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,63-3,72 (m, 6H), 4,01-4,08 (m, 5H), 4,62 (br, 4H), 6,78 - 6,89 (m, 4H), 7,12-7,14 (m, 2H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,96 (br, 2H), 8,81 (br, 2H),

**Ejemplo 505**

Síntesis de 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-N-metil-acetamida

60 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,84 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,82-1,93 (m, 2H), 2,57-2,73 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,41-3,50 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,59-3,73 (m, 3H), 3,98 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,07-4,20 (m, 1H), 5,89 (s, 2H), 6,64-6,77 (m, 5H), 7,07-7,25 (m, 3H), 8,44-8,49 (m, 2H).

#### 5 Ejemplo 506

Síntesis de dihidrocloruro de 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-N-(2-((3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilo)propil)piridín-4-ilmetilamino)etil)-N-metil-acetamida

10 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

15 0,74 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,25 (br, 2H), 3,03 (s, 3H), 3,23 (br, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,63-3,71 (m, 3H), 4,01-4,08 (m, 5H), 4,58 (br, 2H), 4,69 (br, 2H), 5,97 (s, 2H), 6,67-6,69 (m, 1H), 6,80-6,83 (m, 2H), 6,89-6,91 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,14 (br, 2H), 8,87 (br, 2H).

#### 20 Ejemplo 507

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

25 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

30 0,75 (3H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 1,90-2,01 (2H, m), 2,35-2,45 (3H, m), 2,61-3,95 (8H, m), 3,96-4,32 (7H, m), 6,49-6,61 (1H, m), 6,81-6,89 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,41-7,51 (1H, m), 7,52-8,02 (1H, m), 8,11 (1H, s), 8,41-8,49 (1H, m), 8,65 (1H, s)

#### Ejemplo 508

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

40 Polvos blancos.  
RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

45 0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 1,82-2,11 (2H, m), 2,61-3,81 (8H, m), 3,89-4,41 (10H, m), 6,54-6,59 (1H, M), 6,78-6,91 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,48-7,53 (1H, m), 7,52-7,99 (2H, m), 8,12 (1H, s), 8,52-8,68 (1H, m)

#### Ejemplo 509

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

55 Polvos blancos.  
RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

60 0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 1,99-2,27 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,33-3,81 (5H, m), 3,96-4,20 (3H, m), 4,25-4,45 (4H, m), 6,60-6,64 (1H, m), 6,80-6,92 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,52-7,56 (1H, m), 7,57-8,12 (1H, m), 8,14 (1H, s), 8,15-8,57 (1H, m), 8,60-8,66 (1H, m).

**Ejemplo 510**

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{(2-metilpiridín-3-ilmetil)-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino}propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

5 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

Polvos blancos.

10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 1,90-2,17 (2H, m), 2,52-3,00 (4H, m), 3,25-3,94 (9H, m), 4,01-4,35 (5H, m), 6,52-6,60 (1H, m), 6,82-6,91 (3H, m), 6,93-7,38 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,47-7,94 (2H, m), 8,12 (1H, s), 8,60-8,68 (1H, m).

15 **Ejemplo 511**

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]-(4-trifluorometilpiridín-3-ilmetil)amino}propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

20 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

Polvos blancos.

25 Punto de fusión: 137°C a 138°C

**Ejemplo 512**

Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]-(2-pirrolidín-1-ilpiridín-4-ilmetil)amino}propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

30 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

Polvos blancos.

35 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 1,91-2,03 (5H, m), 3,27-3,76 (13H, m), 3,99-4,61 (7H, m), 6,58-6,62 (1H, m), 6,91-7,24 (4H, m), 7,40 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,43-8,09 (3H, m), 8,13 (1H, s).

40 **Ejemplo 513**

Síntesis de fosfato de 2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino)metil)-benzonitrilo

45 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 458, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

50 0,75 (3H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,78-1,90 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,77 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,30 (3H, s), 3,34-4,13 (8H, m), 6,46 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 2,7 y 9,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,21-7,32 (3H, m), 7,35-7,40 (2H, m), 7,63 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 2,0 Hz)

55 **Ejemplo 514**

Síntesis de hidroccloruro de 7-(3-{(3,5-dihidroxibencil)-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino}propoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

60 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

Polvos blancos.

65 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 2,20-2,35 (2H, m), 3,08-3,62 (7H, m), 3,63-3,72 (1H, m), 3,99-

4,17 (3H, m), 4,18-4,28 (1H, m), 4,30-4,72 (3H, m), 6,34 (1H, s), 6,45 (2H, s), 6,70 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,86-6,96 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,16 (1H, s), 9,47 (2H, br s).

#### Ejemplo 515

5 Síntesis de hidrocloreto de 1-etil-7-(3-((5-fluoropiridin-3-ilmetil)-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino)propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

10 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

15 0,75 (3H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 2,17-2,32 (2H, m), 3,22-3,73 (8H, m), 3,99-4,10 (3H, m), 4,44-4,66 (4H, m), 6,68 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,85-6,93 (3H, m), 7,41 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,0 Hz), 8,05-8,21 (2H, m), 8,64-8,71 (2H, m).

#### Ejemplo 516

20 Síntesis de 1-etil-7-(2-hidroxi-3-([2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

25 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

Sólido incoloro.

Punto de fusión: 67°C a 74°C

#### Ejemplo 517

30 Síntesis de 1-etil-7-(2-hidroxi-3-([2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]piridín-3-ilmetilamino)propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Sólido incoloro.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

40 0,74 (3H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 2,54-3,08 (3H, m), 3,23-3,30 (3H, m), 3,49-3,92 (6H, m), 3,92-4,27 (3H, m), 4,84-4,99 (1H, m), 6,45-6,56 (1H, m), 6,56-6,79 (2H, m), 6,88-7,06 (1H, m), 7,22-7,38 (1H, m), 7,38-7,73 (5H, m), 8,16 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,23-8,35 (1H, m), 8,42 (1H, s).

#### Ejemplo 518

45 Síntesis de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-3-fluoro-N-metilbenzamida

50 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

55 0,84 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 2,02 (br, 2H), 2,73 (br, 4H), 2,92 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,41-3,73 (m, 5H), 3,99 (br, 2H), 4,07-4,20 (m, 1H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,8 y 9,0 Hz, 1H), 7,03 - 7,40 (m, 7H), 8,48 - 8,51 (m, 2H).

#### Ejemplo 519

60 Síntesis de dihidrocloreto de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-3-fluoro-N-metilbenzamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

65 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,33 (br, 2H), 2,93 (s, 3H), 3,30 (br, 5H), 3,61-3,71 (m, 3H), 4,01-4,11 (m, 5H), 4,66 (br, 2H), 6,88-6,91 (m, 2H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,39-7,40 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 1H), 8,14 (br, 2H), 8,91 (br, 2H).

### 5 Ejemplo 520

Síntesis de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-4-fluoro-N-metilbenzamida

10 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

15 0,84 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,95 (br, 2H), 2,73 (br, 4H), 2,94 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,42-3,77 (m, 5H), 3,98 (br, 2H), 4,07-4,20 (m, 1H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,8 y 9,0 Hz, 1H), 7,05 (t, J = 0,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,26 (br, 2H), 7,32-7,39 (m, 2H), 8,48-8,51 (m, 2H).

### 20 Ejemplo 521

Síntesis de dihidrocloruro de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-4-fluoro-N-metilbenzamida

25 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

30 0,74 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,27 (br, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,30 (br, 5H), 3,61-3,91 (m, 5H), 4,03-4,10 (m, 3H), 4,62 (br, 2H), 6,86-6,90 (m, 2H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,39 (d, Hz, 1H), 7,56 (br, 2H), 8,00 (br, 2H), 8,82 (br, 2H).

### Ejemplo 522

35 Síntesis de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-3,N-dimetilbenzamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

45 0,84 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,97 (br, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,78 (br, 4H), 2,94 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,43-3,81 (m, 5H), 4,04 (br, 2H), 4,07-4,20 (m, 1H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,8 y 9,0 Hz, 1H), 7,09-7,26 (m, 5H), 7,32 (br, 2H), 8,48-8,51 (m, 2H).

### Ejemplo 523

50 Síntesis de dihidrocloruro de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-3,N-dimetilbenzamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

55 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

60 0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,32 (br, 5H), 2,94 (s, 3H), 3,30 (br, 5H), 3,61-3,91 (m, 5H), 4,02-4,11 (m, 3H), 4,62 (br, 2H), 6,89-6,90 (m, 2H), 7,20-7,31 (m, 4H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,05 (br, 2H), 8,83 (br, 2H).

### Ejemplo 524

65 Síntesis de 2-dimetilamino-N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-tetrahidro-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-N-metilbenzamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto

objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

5 0,84 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,99 (br, 2H), 2,76 (s, 6H), 2,74-2,89 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,53-3,83 (m, 5H), 3,95-4,21 (m, 3H), 6,67-6,75 (m, 2H), 6,85-6,97 (m, 2H), 7,10-7,24 (m, 3H), 7,40-7,42 (m, 2H), 8,53-8,55 (m, 2H).

#### Ejemplo 525

10 Síntesis de trihidrocloruro de 2-dimetilamino-N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-tetrahydro-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-N-metilbenzamida

15 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

20 0,74 (s,3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,32 (br, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,94 (s, 3H), 3,01 (br, 7H), 3,64-3,70 (m, 1H), 3,93 (br, 2H), 4,03-4,14 (m, 3H), 4,69 (br, 2H), 6,85-6,93 (m, 2H), 7,12 (br, 1H), 7,23 (br, 2H), 7,39-7,42 (m, 2H), 8,22 (br, 2H), 8,92 (br, 2H).

#### Ejemplo 526

25 Síntesis de trihidrocloruro de 3-dimetilamino-N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-tetrahydro-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-N-metilbenzamida

30 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

35 0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,34 (br, 2H), 2,96 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 3,31 (s, 3H), 3,43 (br, 2H), 3,58-3,69 (m, 1H), 3,94 (br, 2H), 4,01-4,10 (m, 1H), 4,13 (br, 2H), 4,68 (br, 2H), 4,81 (br, 2H), 6,08-6,93 (m, 2H), 7,18 (br, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,47 (br, 3H), 8,47 (br, 2H), 9,03 (br, 2H).

#### Ejemplo 527

40 Síntesis de trihidrocloruro de 4-dimetilamino-N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-N-metilbenzamida

45 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo. Sólido blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

50 0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,31 (br, 2H), 3,00 (br, 9H), 3,22-3,48 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,89 (br, 2H), 3,99-4,14 (m, 3H), 4,80 (br, 2H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,12 (br, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,48 (br, 2H), 8,46 (br, 2H), 9,03 (br, 2H).

#### Ejemplo 528

55 Síntesis de (2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)metilamida de furán-2-carboxílico

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

60 0,86 (s, 3H), 1,15 (t, Hz, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,88-1,96 (m, 2H), 2,65-2,80 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 3,39 (s 3H), 3,61-3,75 (m, 5H), 4,01 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,04-4,22 (m, 1H), 6,45-6,48 (m, 1H), 6,67-6,69 (m, 1H), 6,73 (dd, J = 2,8 y 9,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,60 (br, 1H), 8,49-8,50 (m, 2H).

**Ejemplo 529**

Síntesis de dihidrocloruro de (2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)metilamida de furán-2-carboxílico

5 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

10 0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,29 (br, 2H), 3,10-3,40 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,59-3,70 (m, 1H), 3,80-4,11 (m, 7H), 4,70 (br, 2H), 6,63 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 2,7, 9,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,86 (br, 1H), 8,38 (br, 2H), 8,94 (br, 2H).

**Ejemplo 530**

Síntesis de (2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)metil-amida de ácido tiofén-2-carboxílico

20 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

25 0,86 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,54 (s, 3H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,63-2,80 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,62-3,77 (m, 5H), 4,01 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,03-4,20 (m, 1H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,8 y 9,0 Hz, 1H), 7,01-7,03 (m, 1H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,30-7,32 (m, 1H), 7,59-7,61 (m, 1H), 8,48-8,50 (m, 2H).

**Ejemplo 531**

Síntesis de dihidrocloruro de (2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)metil-amida de ácido tiofén-2-carboxílico

35 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

40 0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,26 (br, 3H), 3,23 (br, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,64-3,70 (m, 3H), 3,80-3,93 (m, 2H), 4,02-4,08 (m, 3H), 4,59 (br, 2H), 6,85-6,89 (m, 2H), 7,14 (br, 1H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,58 (br, 1H), 7,79 (br, 1H), 7,95 (br, 2H), 8,80 (br, 2H).

**Ejemplo 532**

Síntesis de (2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)metil-amida de ácido furán-3-carboxílico

50 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

55 0,84 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,87-1,98 (m, 2H), 2,63-2,80 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,53-3,70 (m, 5H), 3,99 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,01-4,21 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,66 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,8 y 9,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H), 7,39 (br, 1H), 7,66 (br, 1H), 8,47-8,50 (m, 2H).

**Ejemplo 533**

Síntesis de dihidrocloruro de (2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)metil-amida de furán-3-carboxílico

60 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

65 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,26 (br, 2H), 3,14 (br, 3H), 3,31 (s, 5H), 3,62-3,70 (m, 3H), 3,87 (br, 2H), 4,03-4,09 (m, 3H), 4,61 (br, 2H), 6,74 (br, 1H), 6,85-6,90 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 8,09 (br, 2H), 8,14 (br, 1H), 8,85 (br, 2H).

5

**Ejemplo 534**

Síntesis de (2-{{3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil}piridín-4-ilmetilamino}etil)metil-amida de ácido tiofén-3-carboxílico

10

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

15

0,84 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,88-1,97 (m, 2H), 2,62-2,78 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,51-3,73 (m, 5H), 3,99 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,01-4,21 (m, 1H), 6,66 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,8 y 9,0 Hz, 1H), 7,13-7,26 (m, 4H), 7,26-7,29 (m, 1H), 7,43-7,44 (m, 1H), 8,48-8,50 (m, 2H).

20

**Ejemplo 535**

Síntesis de dihidrocloruro de (2-{{3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil}piridín-4-ilmetilamino}etil)metil-amida de ácido tiofén-3-carboxílico

25

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

30

0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,28 (br, 2H), 3,06 (br, 5H), 3,31 (s, 3H), 3,61-3,70 (m, 3H), 3,87 (br, 2H), 4,03-4,09 (m, 3H), 4,61 (br, 2H), 6,86-6,90 (m, 2H), 7,28 (br, 1H), 7,39 (d, J = ,9 Hz, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,91 (br, 1H), 8,06 (br, 2H), 8,84 (br, 2H).

35

**Ejemplo 536**

Síntesis de (2-{{3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil}piridín-4-ilmetilamino}etil)metil-amida de ácido ciclohexanocarboxílico

40

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

45

0,83 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,50-1,81 (m, 10H), 1,88-2,00 (m, 2H), 2,39 (br, 1H), 2,60-2,78 (m, 4H), 2,93 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,43 (br, 2H), 3,61-3,74 (m, 3H), 3,91-4,21 (m, 3H), 6,57 (d, Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 2,8 y 9,0 Hz, 1H), 7,15 (d, Hz, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H), 8,48 (br, 2H).

50

**Ejemplo 537**

Síntesis de dihidrocloruro de (2-{{3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil}piridín-4-ilmetilamino}etil)metil-amida de ácido ciclohexanocarboxílico

55

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

60

0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,08-1,28 (m, 6H), 1,32 (s, 3H), 1,66 (br, 4H), 2,26 (br, 2H), 2,55 (br, 1H), 3,03 (s, 3H), 3,21 (br, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,64-3,71 (m, 3H), 4,02-4,10 (m, 5H), 4,59 (br, 2H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,09 (br, 2H), 8,86 (br, 2H).



**Ejemplo 538**

Síntesis de (2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)metilamida de ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico

5 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

10 0,84 (s, 3H), 1,13 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,88-1,94 (m, 2H), 2,62-2,75 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 3,36 (s, 3H), 3,51 (br, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,61-3,77 (m, 1H), 3,98 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,95-4,20 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 6,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,72-6,79 (m, 2H), 6,83-6,88 (m, 2H), 7,15 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,24-7,26 (m, 2H), 8,47-8,50 (m, 2H).

**Ejemplo 539**

Síntesis de dihidrocloruro de (2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)metil-amida de ácido benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico

20 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

25 0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,32 (br, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,31 (br, 5H), 3,62-3,71 (m, 3H), 4,02-4,09 (m, 5H), 4,71 (br, 2H), 6,06 (s, 2H), 6,86-7,06 (m, 5H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,29 (br, 2H), 8,94 (br, 2H).

**Ejemplo 540**

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-([2-(2-oxo-2H-piridín-1-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo marrón pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

40 0,75 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,26 (br, 2H), 3,24 (br, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,64-3,73 (m, 1H), 4,01-4,09 (m, 5H), 4,37 (br, 2H), 4,70 (br, 2H), 6,28 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 2,5, 9,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H), 7,78 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 8,34 (br, 2H), 8,98 (br, 2H).

**Ejemplo 541**

Síntesis de dihidrocloruro de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)-2-metoxi-N-metilbenzamida

50 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

55 0,75 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,33 (br, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,21-3,44 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,53-3,64 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,90-4,15 (m, 7H), 4,76 (br, 2H), 6,84-7,14 (m, 4H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,38-7,44 (m, 2H), 8,36 (br, 2H), 8,99 (br, 2H).

**Ejemplo 542**

Síntesis de dihidrocloruro de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-2H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)-N-metil-2-trifluorometilbenzamida

60 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos amarillo pálido.

65 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,36 (br, 2H), 2,78 (s, 3H), 3,30-3,43 (m, 5H), 3,61-3,70 (m, 1H), 3,85 (br, 2H), 4,00-4,19 (m, 5H), 4,81 (br, 2H), 6,84-6,95 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 7,76 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,82 (d, 7,7 Hz, 1H), 8,44 (br, 2H), 9,01 (br, 2H).

#### Ejemplo 543

Síntesis de dihidrocloruro de N-(2-[[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino}etil)-N-metil-3-trifluorometilbenzamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

Amorfo amarillo pálido.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,36 (br, 2H), 2,95 (s, 3H), 3,25-3,33 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,37-3,45 (m, 2H), 3,61-3,73 (m, 1H), 3,97 (br, 2H), 4,00-4,13 (m, 1H), 4,13 (br, 2H), 4,82 (br, 2H), 6,89-6,94 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,82-7,86 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 8,47 (br, 2H), 9,02 (br, 2H).

#### Ejemplo 544

Síntesis de dihidrocloruro de 2-ciano-N-(2-[[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino}etil)-N-metil-benzamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,31 (br, 2H), 2,89 (s, 3H), 3,16-3,45 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,50-3,75 (m, 3H), 3,90-4,15 (m, 5H), 4,71 (br, 2H), 6,82-6,94 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62-7,67 (m, 1H), 7,74 (br, 1H), 7,78-7,80 (m, 1H), 7,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,29 (br, 2H), 8,94 (br, 2H).

#### Ejemplo 545

Síntesis de dihidrocloruro de 4-ciano-N-(2-[[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino}etil)-N-metil-benzamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo. Sólido blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,31 (br, 2H), 2,91 (s, 3H), 3,21-3,40 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,50-3,75 (m, 1H), 3,93 (br, 2H), 4,00-4,13 (m, 3H), 4,69 (br, 2H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,28 (br, 2H), 8,94 (br, 2H).

#### Ejemplo 546

Síntesis de dihidrocloruro de N-(2-[[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino}etil)-N-metil-2-tiofén-2-ilacetamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

Sólido blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,26 (br, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,22 (br, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,45-3,63 (m, 3H), 3,67-3,86 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,98-4,10 (m, 3H), 4,62 (br, 2H), 6,87-6,97 (m, 4H), 7,36-7,39 (m, 2H), 8,20 (br, 2H), 8,90 (br, 2H).

#### Ejemplo 547

Síntesis de dihidrocloruro de N-(2-[[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-

iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino}etil)-N-metil-2-tiofén-3-ilacetamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo.

5 Sólido blanco.  
 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:  
 10 0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,25 (br, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,22 (br, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,49-3,80 (m, 7H), 3,95-4,10 (m, 3H), 4,62 (br, 2H), 6,86-6,92 (m, 2H), 6,99-7,01 (m, 1H), 7,25 (br, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,44-7,46 (m, 1H), 8,21 (br, 2H), 8,91 (br, 2H).

**Ejemplo 548**

15 Síntesis de trihidrocloruro de (2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino}etil)metil-amida de ácido tiazol-4-carboxílico

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo. Sólido blanco.

20 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:  
 25 0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,31 (br, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,23-3,40 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,61-3,80 (m, 3H), 3,95-4,11 (m, 5H), 4,66 (br, 2H), 6,89-6,92 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,23-8,32 (m, 3H), 8,96 (br, 2H), 9,15-9,17 (m, 1H).

**Ejemplo 549**

30 Síntesis de tricloruro de (2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino}etil)metil-amida de ácido isoxazol-5-carboxílico

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo. Sólido blanco.

35 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:  
 40 0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,29 (br, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,25 (br, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,55-3,77 (m, 3H), 3,81-4,10 (m, 5H), 4,69 (br, 2H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,30 (br, 2H), 8,75-8,76 (m, 1H), 8,95 (br, 2H).

**Ejemplo 550**

45 Síntesis de trihidrocloruro de (2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino}etil)metil-amida de ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo. Sólido blanco.

50 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:  
 55 0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,27 (br, 2H), 2,46 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,21-3,47 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,50-3,95 (m, 5H), 4,00-4,13 (m, 3H), 4,67 (br, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 8,24 (br, 2H), 8,93 (br, 2H).

**Ejemplo 551**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

Polvos blancos.  
 Punto de fusión: 118°C a 119°C

65

**Ejemplo 552**

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-3-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona.

5 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

Amorfo blanco.

10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 2,20-2,43 (2H, m), 3,08-3,40 (5H, m), 3,43-4,68 (10H, m), 6,82-6,94 (4H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,70-7,75 (2H, m), 7,92 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,36-8,48 (1H, m), 8,74-8,80 (1H, m), 8,94-9,02 (1H, m).

15 **Ejemplo 553**

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

20 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

25 0,86 (3H, s), 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 1,88-1,93 (2H, s), 2,41 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,86 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,39 (3H, s), 3,68-3,75 (3H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,07 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,14-4,21 (1H, m), 6,36 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,52 (1H, s), 6,62 (1H, s), 6,67 (1H, dd, J = 9,0, 2,8 Hz), 7,00 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 7,7, 4,9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,50 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,48 (1H, s).

**Ejemplo 554**

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[[2-(2-oxo-2H-quinolín-1-il)etil]piridín-3-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

Amorfo blanco.

40 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

45 0,74 (3H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 2,18-2,39 (2H, m), 3,04-3,79 (7H, m), 3,99-4,28 (3H, m), 4,42-4,94 (5H, m), 6,66 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,78-6,97 (2H, m), 7,32 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,70-7,84 (3H, m), 8,00 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,39-8,52 (1H, m), 8,73-8,82 (1H, m), 8,99 (1H, s).

**Ejemplo 555**

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[[2-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-il)etil]piridín-3-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

Amorfo blanco.

55 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

60 0,75 (3H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 2,15-2,40 (2H, m), 2,57 (2H, t, J = 8,2 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,08-3,96 (8H, m), 3,99-4,22 (3H, m), 4,29-4,51 (2H, m), 4,51-4,80 (2H, m), 6,86-6,94 (2H, m), 7,00-7,06 (1H, m), 7,20-7,32 (3H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,72-7,85 (1H, m), 8,46-8,60 (1H, m), 8,79-8,84 (1H, m), 9,04 (1H, s)

**Ejemplo 556**

Síntesis de 7-(3-[[2-(7-bromo-1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-

dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

5

Polvos amarillo pálido.  
Punto de fusión: 146°C a 147°C

**Ejemplo 557**

10

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

15

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

Polvos blancos.  
Punto de fusión: 160,5°C a 161,5°C

**Ejemplo 558**

20

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

25

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

Amorfo blanco.  
RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

30

0,74 (3H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,31 (3H, s), 1,68-2,48 (2H, m), 2,64 (3H, s), 2,70-4,25 (6H, m), 3,30 (3H, s), 3,43 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,66 (1H, dq, J = 7,0, 7,0 Hz), 4,05 (1H, dq, 7,0 Hz), 4,23-4,99 (2H, bs), 6,80-7,00 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,48-8,23 (3H, m), 8,32 (1H, bs), 8,50-9,00 (1H, m), 8,74 (1H, d, J = 5,7 Hz), 6,80 (1H, s), 12,00 (1H, bs)

35

**Ejemplo 559**

40

Síntesis de dihidrocloruro de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-N-metil-4-trifluorometil-benzamida

45

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo en forma de amorfo incoloro.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

45

0,74 (s, 3H), 1,00 (t, 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,30 (br, 2H), 2,91 (s, 3H), 3,11-3,30 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,59-3,69 (m, 3H), 4,02 (br, 2H), 4,01-4,15 (m, 3H), 4,63 (br, 2H), 6,82-6,90 (11, 2H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,55-8,02 (m, 6H), 8,81 (br, 2H).

**Ejemplo 560**

50

Síntesis de dihidrocloruro de 3-ciano-N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino)etil)-N-metil-benzamida

55

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo incoloro.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

60

0,74 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,32 (br, 2H), 2,92 (s, 3H), 3,15-3,28 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,55-3,70 (m, 3H), 3,87 (br, 2H), 4,00-4,12 (m, 3H), 4,58 (br, 2H), 6,86-6,90 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,63-7,68 (m, 1H), 7,73-8,14 (m, 5H), 8,84 (br, 2H).

**Ejemplo 561**

65

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

iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino}etil)metil-amida de ácido 1H-indazol-3-carboxílico

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo en forma de amorfo incoloro.

5 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

10 0,73 (s, 3R), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 2,32 (br, 2H), 3,06 (br, 3H), 3,28 (br, 3H), 3,43 (br, 2H), 3,61-3,69 (m, 3H), 4,01-4,11 (m, 5H), 4,67 (br, 2H), 6,84-6,89 (m, 2H), 7,20-7,24 (m, 1H), 7,33-7,36 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,61-7,63 (m, 1H), 8,04 (br, 3H), 8,83 (br, 2H), 13,7 (br, 1H).

**Ejemplo 562**

15 Síntesis de dihidrocloruro de (2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino}etil)metil-amida de ácido 1H-pirrol-3-carboxílico

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo incoloro.

20 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

25 0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,26 (br, 2H), 3,10-3,25 (m, 5H), 3,31 (s, 3H), 3,57-3,69 (m, 3H), 3,87 (br, 2H), 4,02-4,08 (m, 3H), 4,60 (br, 2H), 6,15 (s, 1H), 6,63 (br, 1H), 6,83-6,94 (m, 3H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,99 (br, 2H), 8,81 (br, 2H).

**Ejemplo 563**

30 Síntesis de trihidrocloruro de N-(2-([3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]piridín-4-ilmetilamino}etil)-N-metilnicotinamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 487, se sintetizó el compuesto objetivo en forma de amorfo incoloro.

35 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

40 0,75 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,33 (br, 2H), 2,98 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,43 (br, 2H), 3,53-3,70 (m, 3H), 3,93-4,20 (m, 5H), 4,84 (br, 2H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,78 (br, 1H), 8,28 (br, 3H), 8,80 (br, 1H), 8,94 (br, 3H).

**Ejemplo 564**

45 Síntesis de 1-etil-7-(3-((2-hidroxipiridín-4-ilmetil)-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,9-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 155°C a 156°C

**Ejemplo 565**

50 Síntesis de dihidrocloruro de 1,3,3,5-tetrametil-7-(3-([2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Sólido incoloro.

Punto de fusión: 149°C a 153°C

60 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

65 0,76 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,73-2,42 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,32 (3H, s), 2,80-3,50 (4H, m), 3,83-4,81 (6H, m), 6,65-6,90 (3H, m), 6,94 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,95-8,35 (2H, m), 8,60-9,03 (2H, m).

**Ejemplo 566**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 154°C

**Ejemplo 567**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 128°C a 129°C

**Ejemplo 568**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blanco marfil.

Punto de fusión: 114°C

**Ejemplo 569**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,78-2,08 (2H, m), 2,27-2,46 (5H, m), 2,60-3,07 (3H, m), 3,31 (3H, s), 3,62-3,77 (2H, m), 3,79-5,39 (8H, m), 6,39-6,58 (1H, m), 6,58-6,74 (1H, m), 6,80-6,90 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,45-7,59 (1H, m), 7,61-7,95 (1H, m), 8,30-8,61 (1H, m), 8,64-8,81 (1H, m)

**Ejemplo 570**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33 (3H, s), 2,03-2,38 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,55-2,78 (3H, m), 3,00-3,54 (5H, m), 3,62-3,71 (1H, m), 3,89-4,18 (5H, m), 4,26-4,64 (4H, m), 6,55 (1H, s), 6,67-6,76 (1H, m), 6,77-6,93 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,58-7,64 (1H, m), 7,79-8,25 (2H, m), 8,60-8,78 (1H, m)

**Ejemplo 571**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 2,20-2,32 (2H, m), 2,40 (3H, s), 3,31 (3H, s) 3,37-3,46 (2H, m),  
 5 3,49-3,58 (2H, m), 3,60-3,71 (1H, m), 3,99-4,69 (7H, m), 6,56 (1H, s), 6,78 (1H, d, 7,4 Hz), 6,86-6,90 (2H, m),  
 7,38-7,43 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,68-7,73 (1H, m) 8,04-8,09 (1H, m), 8,54 (1H, s)

#### Ejemplo 572

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

15 Punto de fusión: 114°C a 116°C

#### Ejemplo 573

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

25 Punto de fusión: 147°C a 148°C

#### Ejemplo 574

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

35 Punto de fusión: 111°C a 113°C

#### Ejemplo 575

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

45 Punto de fusión: 111°C a 114°C

#### Ejemplo 576

50 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]piridín-2-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Sólido blanco.

55 Punto de fusión: 94,6°C a 95,4°C

#### Ejemplo 577

60 Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-(2-piridín-3-iletíl)-quinolín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

65 Punto de fusión: 139°C a 143°C



**Ejemplo 578**

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

5 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 123°C a 124°C

**Ejemplo 579**

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

15 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

Amorfo blanco.

20 RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ ppm:

25 0,64 (3H, s), 0,96 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,29 (3H, s), 2,21 (2H, quin, J = 2,8 Hz), 3,25 (3H, s), 3,27-3,35 (2H, m), 3,55 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,57-3,69 (3H, m), 3,71 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,02 (1H, dq, J = 7,0, 7,0 Hz), 4,12 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,38-4,53 (2H, m), 6,75 (1H, s), 6,81-6,93 (3H, m), 7,33 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,50 (1H, d, 7,5 Hz), 7,58-7,65 (1H, m), 7,77-7,90 (1H, m), 8,30-8,40 (1H, m), 8,57 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,61 (1H, s)

**Ejemplo 580**

30 Síntesis de hidrocloreuro de 1-etil-7-(3-((4-metoxi-bencil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 116,3°C a 120°C (dec)

**Ejemplo 581**

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

45 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 120°C a 122°C

**Ejemplo 582**

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

55 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 136°C a 138°C

**Ejemplo 583**

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

65 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,86 (3H, s), 1,15 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 1,86-1,95 (2H, m), 2,48 (3H, s), 2,70 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,85 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,39 (3H, s); 3,63 (2H, s); 3,65-3,75 (1H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,14-4,22 (1H, m), 6,41 (1H, dd, J = 7,4, 0,8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 6,90-6,95 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,35-7,42 (1H, m), 7,47 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,31 (1H, d, J = 1,8 Hz).

**Ejemplo 584**

10 Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[2-piridín-3-iletíl]-quinolín-5-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco-amarillo pálido.

15 RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ ppm:

0,66 (3H, s), 0,97 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,30 (3H, s), 2,12-2,37 (2H, m), 3,25 (3H, s), 3,36-3,57 (4H, m), 3,57-3,74 (3H, m), 3,93-4,10 (3H, m), 5,08 (2H, s), 6,69 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 8,0 y 5,8 Hz), 7,98-8,13 (3H, m), 8,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,63 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,67 (1H, s), 9,04-9,13 (1H, m), 9,23 (1H, d, J = 8,7 Hz).

**Ejemplo 585**

25 Síntesis de dihidrocloruro de 5-etil-1,3,3-trimetil-7-(3-{2-(1-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-1H-isoquinolín-2-il)etil}piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

30 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,49-1,74 (4H, m), 2,03-2,40 (4H, m), 2,90-3,41 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,56-4,84 (10H, m), 6,02 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,79-7,00 (2H, m), 7,31-7,57 (2H, m), 7,93-8,25 (2H, m), 8,68-9,08 (2H, m).

**Ejemplo 586**

40 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{2-(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]-amino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

45 Punto de fusión: 96°C a 99°C

**Ejemplo 587**

50 Síntesis de dihidrocloruro de 7-(3-[benzotriazol-2-ilmetil-(2-piridín-3-il-etil)amino]propoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

55 RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ ppm:

0,60 (3H, s), 0,95 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,28 (3H, s), 2,06-2,37 (2H, m), 3,07 (3H, s), 3,34-3,43 (2H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 3,59 (1H, dq, J = 7,0, 7,0 Hz), 3,63-3,73 (2H, m), 3,98 (1H, dg, J = 7,0, 7,0 Hz), 4,03-4,16 (2H, m), 4,85 (1H, d, J = 15,2 Hz), 4,89 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,51 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 9,1 y 2,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,38-7,53 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 8,0 y 5,8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,56 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,66 (1H, s).

**Ejemplo 588**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 130°C a 131°C

**Ejemplo 589**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 125°C a 127°C

**Ejemplo 590**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,86 (3H, s), 1,15 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,53 (3H, s), 1,91-2,01 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,76 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,87 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,39 (3H, s), 3,65-3,74 (3H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,02 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,11-4,22 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,65 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 8,9, 2,7 Hz), 6,91-6,97 (3H, m), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,32 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,40 (1H, s).

**Ejemplo 591**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 115°C a 117°C

**Ejemplo 592**

Síntesis de trihidrocloruro de 7-(3-[(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-(2-piridín-3-ilet)amino]propoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (D<sub>2</sub>O) δ ppm:

0,70 (3H, s), 0,97 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,30 (3H, s), 2,06 (3H, s), 2,13-2,30 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,30-3,37 (2H, m), 3,37-3,48 (2H, m), 3,48-3,68 (3H, m), 3,73 (3H, s), 4,03 (1H, dq, J = 7,0, 7,0 Hz), 4,09 (2H, t, J = 5,4 Hz), 4,53 (2H, s), 6,30 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 9,0 y 2,7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 8,0 y 5,9 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,64 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,66 (1H, s).

**Ejemplo 593**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el

compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 175°C a 185°C

5 **Ejemplo 594**

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

10 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 128°C a 129°C

15 **Ejemplo 595**

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

20 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 95°C a 98°C

25 **Ejemplo 596**

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

30 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 119°C a 121°C

35 **Ejemplo 597**

Síntesis de dihidrocloruro de 7-(3-((1,5-dimetil-1H-pirazol-4-ilmetil)-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)propoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

40 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

45 0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,32 (3H, s), 2,22-2,38 (5H, m), 3,20-3,41 (5H, m), , 3,41-3,49 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,04 - 4,17 (4H, m), 4,26 - 4,38 (2H, m), 4,40-4,47 (2H, m), 6,74 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,88-6,95 (2H, m), 7,42 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,51-7,56 (2H, m), 7,62 (1H, s), 7,66-7,78 (2H, m), 8,24 (1H, d, 8,0 Hz).

50 **Ejemplo 598**

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-((6-metilpiridín-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)-propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

55 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 140°C a 142°C

60 **Ejemplo 599**

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

65 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 126°C a 129°C

#### Ejemplo 600

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

10

Punto de fusión: 120°C a 122°C

#### Ejemplo 601

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

20

Punto de fusión: 98°C a 102°C

#### Ejemplo 602

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

30

Punto de fusión: 175°C a 176°C

#### Ejemplo 603

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

40

Punto de fusión: 130°C a 131°C

#### Ejemplo 604

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

50

Punto de fusión: 181°C a 183°C

#### Ejemplo 605

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

60

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

65 0,86 (3H, s), 1,15 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,53 (3H, s), 1,83-1,90 (2H, m), 2,40 (3H, s), 2,65-2,75 (2H, m), 2,83-2,92 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,65-3,72 (1H, m), 3,79 (2H, s), 3,82-3,88 (2H, m), 4,03-4,08 (2H, m), 4,10-4,22 (1H, m), 6,35 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,54 (1H, s), 6,63-6,73 (2H, m), 6,92 (1H, s), 7,09 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,74 (1H, s).

**Ejemplo 606**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

10 Punto de fusión: 136°C a 137°C

**Ejemplo 607**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

20 Punto de fusión: 119°C a 120°C

**Ejemplo 608**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

30 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,15-1,31 (3H, m), 1,33 (3H, s), 1,75-2,41 (2H, m), 2,93-3,26 (3H, m), 3,31 (3H, s), 3,54-4,93 (11H, m), 6,58-7,03 (4H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,46-7,85 (2H, m), 7,90 (1H, s), 8,42-8,92 (2H, m).

35

**Ejemplo 609**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

Amorfo blanco.

45 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,15-1,31 (3H, m), 1,32 (3H, s), 1,82-2,00 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,63-2,92 (2H, m), 2,93-3,20 (2H, m); 3,31 (3H, s), 3,51-4,88 (10H, m), 6,38-6,53 (2H, m), 6,54-6,92 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,40-7,77 (2H, m), 8,09-8,80 (2H, m)

50

**Ejemplo 610**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

60 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,76 (3H, s), 0,90 (3H, t, J = 6,7 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33 (3H, s), 1,51-1,72 (2H, m), 1,73-2,00 (2H, m), 2,61-3,12 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,33-4,10 (10H, m), 6,55-7,03 (4H, m), 7,39 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,43-7,68 (2H, m), 7,85-7,95 (1H, m), 8,10-8,78 (2H, m).

**Ejemplo 611**

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

5 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

Amorfo blanco.

10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

15 0,75 (3H, s), 0,91 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33 (3H, s), 1,55-1,76 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,51-2,88 (2H, m), 2,90-3,19 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,55-4,81 (12H, m), 6,42-6,70 (2H, m), 6,78-6,92 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,43-7,88 (2H, m), 7,92-8,89 (2H, m).

**Ejemplo 612**

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[(2-piridín-3-ilet)tiazol-5-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

20 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

25 Punto de fusión: 163°C a 166°C

**Ejemplo 613**

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

30 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

35 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

40 0,74 (3H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,31 (3H, s), 2,20-2,30 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,70-3,85 (6H, m), 3,31 (3H, s), 3,66 (1H, dq, J = 7,0, 7,0 Hz), 4,05 (1H, dq, J = 7,0, 7,0 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,33 (2H, bs), 6,92 (1H, dd, J = 8,9 y 2,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,71 (1H, bs), 8,13 (1H, hs), 8,61-8,70 (1H, m), 8,72 (1H, s), 10,60 (1H, bs).

**Ejemplo 614**

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

45 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

50 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

55 0,73 (3H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,30 (3H, s), 2,2-2,35 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,05-3,95 (6H, m), 3,30 (3H, s), 3,65 (1H, dq, J = 7,0, 7,0 Hz), 4,04 (1H, dq, J = 7,0, 7,0 Hz), 4,04-4,20 (2H, m), 4,59 (2H, bs), 6,82-6,95 (2H, m), 7,33-7,50 (3H, m), 7,50-7,60 (1H, m), 7,60-7,75 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 6,8 Hz), 7,96-8,16 (1H, m), 8,57-8,70 (1H, m), 8,68 (1H, bs), 10,37 (1H, bs).

**Ejemplo 615**

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

60 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

65 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 1,62-2,14 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,50-2,53 (3H, m), 2,73-3,08 (4H, m), 3,14-4,85 (11H, m), 6,70-6,85 (1H, m), 6,86-7,02 (3H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,67-7,99 (3H, m), 8,51-9,03 (2H, m).

#### 5 Ejemplo 616

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

10 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

15 0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,53-2,15 (4H, m), 2,39 (3H, s), 2,42-2,96 (7H, m), 3,26-4,88 (11H, m), 6,41-6,63 (1H, m), 6,65-6,84 (1H, m), 6,87-6,95 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,52-7,89 (2H, m), 8,46-8,88 (2H, m).

#### 20 Ejemplo 617

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

25 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

30 0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 1,60-2,14 (4H, m), 2,47-3,08 (7H, m), 3,16-4,77 (11H, m), 6,58-6,80 (1H, m), 6,83-7,00 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,43-7,62 (2H, m), 7,63-7,99 (3H, m), 8,12-8,30 (1H, m), 8,55-9,02 (2H, m).

#### Ejemplo 618

35 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(4-[[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-4-iletilamino]butoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

40 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

45 0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 1,42-1,91 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,33-4,71 (12H, m), 6,63-6,98 (4H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,61-7,70 (1H, m), 7,77-7,94 (3H, m), 8,66-8,82 (2H, m).

#### Ejemplo 619

50 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(4-[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-4-iletilamino]butoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

55 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

60 0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,31 (3H, s), 1,57-1,99 (4H, m), 2,49 (3H, s), 3,08-4,62 (15H, s), 6,53-6,58 (1H, m), 6,69-6,76 (1H, m), 6,86-6,94 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,58-7,65 (1H, m), 7,83-8,13 (2H, m), 8,72-8,89 (2H, m).

#### 60 Ejemplo 620

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(4-[[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]piridín-4-ilmetilamino]butoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.



RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 1,60-1,99 (4H, m), 3,07-4,70 (15H, m), 6,69 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,83-6,98 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz) 7,48-7,55 (2H, m), 7,65-7,76 (2H, m), 7,82-8,12 (2H, m), 8,20 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,70-8,93 (2H, m).

#### Ejemplo 621

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 2,08-2,33 (2H, m), 2,39 (3H, s), 3,17-4,85 (15H, m), 6,57 (1H, s), 6,70-6,94 (3H, m), 7,40 (1H, d, J = 9,0 Hz) 7,42-7,74 (2H, m), 8,21-8,57 (2H, m).

#### Ejemplo 622

Síntesis de de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-([2-(2-metil-4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,87 (s, 3H), 1,16 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,81-1,94 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,72 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,66-3,78 (m, 1H), 3,88 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,08-4,23 (m, 3H), 6,48 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,53-6,62 (m, 3H), 6,96 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,07-7,08 (m, 2H), 7,19 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,28-8,32 (m, 2H).

#### Ejemplo 623

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,08 (br, 2H), 2,22 (s, 3H), 3,20-3,40 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,53-3,70 (m, 3H), 3,89-4,13 (m, 5H), 4,24 (br, 2H), 6,67 (br, 1H), 6,70-6,83 (m, 2H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,62 (br, 2H), 7,89 (br, 2H), 8,71 (br, 2H).

#### Ejemplo 624

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-([2-(4-metil-7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]piridín-4-il)etilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,10 (br, 2H), 2,17 (s, 3H), 3,20-3,39 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,61-3,72 (m, 3H), 3,83-4,11 (m, 5H), 4,16 (br, 2H), 6,77 (br, 1H), 6,85 (br, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,31 (br, 1H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,80 (br, 2H), 8,14 (s, 1H), 8,68 (br, 2H).

#### Ejemplo 625

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el

compuesto objetivo. Amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

5 0,76 (3H, s), 0,86 (3H, t, 7,3Hz), 1,02 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,21-1,40 (5H, m), 1,47-1,67 (2H, m), 1,83-2,06 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,60-3,01 (6H, m), 3,17 (3H, s), 3,22-4,19 (8H, m) 6,35-6,67 (2H, m), 6,69-6,92 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,9 Hz) 7,42-7,71 (2H, m), 8,17-8,42 (1H, m), 8,53-8,65 (1H, m).

#### Ejemplo 626

10 Síntesis de dihidrocloruro de 7-{3-[(2,4-dimetil-tiazol-5-ilmetil)-(2-piridín-3-ilet)amino]propoxi}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

15 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

20 0,74 (3H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,31 (3H, s), 2,26 (2H,bs), 2,39 (3H, s), 2,59 (3H, s), 3,11-3,61 (6H, m), 3,31 (3H, s), 3,67 (1H, t, dq = 7,0, 7,0 Hz), 4,05 (1H, dq, J = 7,0, 7,0 Hz), 4,09-4,17 (2H, m), 4,62 (2H, bs), 6,84-6,95 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,9Hz), 7,89 (1H, dd, J = 7,8 y 5,6 Hz), 8,35 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,76 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,84 (1H, s), 11,2 (1H, bs).

#### Ejemplo 627

25 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridazín-4-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona.

30 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

35 0,86 (3H, s), 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 1,87-1,97 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,87-2,95 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,66-3,77 (3H, m), 3,85 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,10-4,24 (3H, m), 6,48 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,59 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 2,7 y 9,0 Hz), 6,95 (1H, t, J = 0,8 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,89 (1H, dd, J = 1,2 y 5,2 Hz), 9,08 (1H, s).

#### Ejemplo 628

40 Síntesis de hidroccloruro de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-N-(2-piridín-3-ilet)benzenosulfonamida

45 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 4 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

50 0,74 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,85-1,97 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,03-3,62 (4H, m), 3,31 (3H, s), 3,67 (1H, dq, J = 7,0, 7,0 Hz), 3,98 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,06 (1H, dq, J = 7,0, 7,0 Hz), 6,84-6,95 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,54-7,63 (2H, m), 7,63-7,72 (1H, m), 7,75-7,84 (2H, m), 7,84-7,92 (1H, m), 8,34 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,74 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,78 (1H, bs).

#### Ejemplo 629

55 Síntesis de dihidrocloruro de 7-(3-{(2,6-dimetilpiridín-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}propoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

60 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

65 0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,99-3,04 (12H, m), 3,05-4,82 (11H, m), 6,55-7,04 (4H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,9 Hz) 7,44-7,82 (2H, m), 7,91 (1H, s), 8,38-8,92 (1H, m).

**Ejemplo 630**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 114°C a 116°C

**Ejemplo 631**

Síntesis de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]bencenosulfonamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 179,6°C a 182,5°C

**Ejemplo 632**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,00 (br, 2H), 2,16 (s, 3H), 3,21-3,35 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,53-3,70 (m, 3H), 3,93 (br, 4H), 4,00-4,19 (m, 3H), 6,70-6,81 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 7,37 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,45 (br, 1H), 7,78 (br, 2H), 7,93 (br, 1H), 8,67 (br, 2H).

**Ejemplo 633**

Síntesis de hidrocloreuro de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-N-(2-piridín-3-iletil)benzamida

Se añadió cloruro de benzoilo (0,091 ml, 0,78 mmol) a una solución en acetonitrilo (3 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[3-(2-piridín-3-iletilamino)propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona (0,39 g, 0,71 mmoles) y trietilamina (0,12 ml, 0,86 mmoles) bajo enfriamiento en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción 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 líquida de presión intermedia (gel de sílice, acetato de etilo: alcohol isopropílico = 100:0-->92:8). El producto purificado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (10 ml). Se añadió a la solución una solución de HCl-etanol 1 N (0,65 ml) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se recristalizó a partir de acetato de etilo, obteniendo de esta manera 0,28 g (rendimiento: 54%) de hidrocloreuro de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-N-(2-piridín-3-iletil)benzamida en forma de unos polvos blancos. Punto de fusión: 179°C a 191°C

**Ejemplo 634**

Síntesis de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]bencenosulfonamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 134°C a 137°C

**Ejemplo 635**

Síntesis de [3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-(2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amida de ácido piridín-3-sulfónico

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 160°C a 164°C

#### Ejemplo 636

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{[2-(4-metil-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)etil]piridín-4-iletilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,05 (br, 2H), 2,24 (s, 3H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,63-3,70 (m, 2H), 3,82 (br, 4H), 3,95 - 4,10 (m, 1H), 4,25 (br, 2H), 6,72 (br, 1H), 3H), 6,80 (br, 1H), 7,35-7,43 (m, 3H), 7,85 (br, 2H), 8,07-8,11 (m, 1H), 8,66 (br, 2H).

#### Ejemplo 637

Síntesis de [3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilo)propil]-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etilamida de ácido piridín-3-sulfónico

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 163,3°C a 166,3°C

#### Ejemplo 638

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{(2-metilpiridín-3-ilet)etilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 7 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,02 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33 (3H, s), 2,61 (3H, s), 2,77-3,05 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,48-3,71 (3H, m), 3,94-4,16 (5H, m), 6,63 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,83-6,91 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,65 (1H, t, J = 6,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,34-8,38 (1H, m), 8,51 (1H, d, J = 5,9 Hz).

#### Ejemplo 639

Síntesis de 2-fosfato de [3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilo)propil]-[2-piridín-3-ilet)amida de ácido piridín-3-sulfónico

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 4 y 458, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,89-2,08 (2H, m), 2,80-2,98 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,31-5,00 (8H, m), 6,84-6,96 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 8,0 y 4,8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,54-7,74 (2H, m), 8,18-8,27 (1H, m), 8,42 (1H, dd, J = 4,8 y 1,5 Hz), 8,44 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,83 (1H, dd, J = 4,8 Hz, J = 1,5 Hz), 8,99 (1H, d, J = 1,8 Hz).

#### Ejemplo 640

Síntesis de hidroclicloruro de [3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-ilo)propil]-[2-piridín-3-il-etil)amida de ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-sulfónico

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 4 y 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,89-2,25 (2H, m), 2,49 (3H, s), 2,62 (3H, s), 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,32 (3H, s), 3,32-3,90 (3H, m), 3,54 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,01 (2H, t, J = 7,0 Hz), 4,01-4,20 (1H, m), 6,84-6,96 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 8,0 y 5,4 Hz), 8,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,75 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,82 (1H, s).

#### Ejemplo 641

10 Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{[2-(7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)etil]piridín-3-iletilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,85 (s, 3H), 1,14 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,81-1,93 (m, 2H), 2,72 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 3,60-3,75 (m, 1H), 3,86 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,05-4,21 (m, 3H), 6,55 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,60-6,68 (m, 2H) 6,96-7,03 (m, 1H), 7,07 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,12-7,18 (m, 2H), 7,42-7,50 (m, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 8,35-8,37 (m, 1H), 8,47 (s, 1H).

#### Ejemplo 642

25 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-7-(3-{[2-(2-etil-4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-3-ilmetil}amino}propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona.

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

30 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,25 (br, 2H), 2,87 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 3,20-3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,51-3,69 (m, 3H), 3,97-4,15 (m, 5H), 4,28 (br, 2H), 6,90 (br, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,42 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50-7,68 (m, 2H), 8,18 (br, 1H), 8,73 (br, 1H), 8,80 (br, 1H).

#### Ejemplo 643

40 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-7-(3-{[2-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-il)etil]piridín-3-ilmetilamino}propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona.

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

45 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (a, 3H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,31 (br, 2H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,77-2,82 (m, 2H), 3,28 (br, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,50-3,70 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 4,01-4,14 (m, 3H), 4,43 (br, 2H), 4,68 (br, 2H), 6,60 (dd, J = 2,0, 8,2 Hz, 1H), 6,79 (br, 1H), 6,91 (dd, J = 2,8, 9,0 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,90 (br, 1H), 8,67 (br, 1H), 8,87 (br, 1H), 9,12 (br, 1H).

#### Ejemplo 644

55 Síntesis de [3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]-(2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil)amida de ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-sulfónico

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 4, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

60 Punto de fusión: 76°C a 84°C

#### Ejemplo 645

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

5 0,75 (s, 3H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,45-2,60 (m, 2H), 3,20-3,35 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,59-3,70 (m, 3H), 3,81 (br, 4H), 3,98-4,06 (m, 1H), 4,13 (br, 2H), 6,63-6,80 (m, 3H), 7,36 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,61-7,87 (m, 4H), 8,65 (br, 2H).

#### 10 Ejemplo 646

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

15 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

20 0,75 (s, 3H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,98 (br, 2H), 2,74 (br, 5H), 3,20-3,35 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,55-3,69 (m, 3H), 3,99-4,10 (m, 5H), 6,70-6,90 (m, 3H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,76 (br, 3H), 8,26 (br, 1H), 8,59 (br, 1H).

#### 25 Ejemplo 647

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

30 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

35 0,76 (s, 3H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,99 (br, 2H), 2,43 (br, 3H), 2,62 (br, 3H), 2,73 (br, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,61-3,70 (m, 3H), 3,90-4,10 (m, 5H), 6,59 (br, 1H), 6,82-6,92 (m, 3H), 7,40 (d, 9,0 Hz, 1H), 7,49 (br, 2H), 7,87 (br, 1H), 8,40 (br, 1H).

#### Ejemplo 648

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

45 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

50 0,86 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,85-1,94 (m, 2H), 2,78 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,63-3,76 (m, 1H), 3,87-3,93 (m, 4H), 4,03-4,22 (m, 3H), 6,41-6,44 (m, 1H), 6,61 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 9,0 y 2,7 Hz, 1H), 6,94-6,95 (m, 1H), 7,01-7,08 (m, 2H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50-7,51 (m, 1H), 7,79-7,81 (m, 1H), 8,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

#### Ejemplo 649

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

60 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

65 0,86 (s, 3H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,87-1,95 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,78 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,63-3,76 (m, 1H), 3,86 (s, 2H), 3,92 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,05-4,22 (m, 3H), 6,34-6,37 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,63 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 9,0 y 2,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,01-7,09 (m, 1H), 7,19 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,80-7,84 (m, 1H), 8,45 (d, J = 3,6 Hz, 1H).

**Ejemplo 650**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,76 (s, 3H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,22 (br, 4H), 2,39 (s, 3H), 3,10 (br, 2H), 3,21 (br, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,45-3,70 (m, 1H), 4,01-4,10 (m, 5H), 4,58 (br, 2H), 6,56 (s, 1H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,08 (br, 2H), 8,82 (br, 2H).

**Ejemplo 651**

Síntesis de hidrocloreto de [3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]-(2-piridín-3-iletil)amida de ácido pirazín-2-carboxílico

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 45, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,89-2,25 (2H, m), 3,00-3,23 (2H, m), 3,29 y 3,32 (3H, s), 3,32-3,78 (4H, m), 3,78-3,95 (2H, m), 3,95-4,29 (2H, m), 6,67-6,80 (1H, m), 6,92-7,07 (1H, m), 7,36 y 7,42 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,80 y 7,95 (1H, dd, J = 7,7 y 5,6 Hz), 8,14 y 8,48 (1H, d, J = 8, 0 Hz), 8,52-9,02 (5H, m).

**Ejemplo 652**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,76 (s, 3H), 1,02 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,33 (s, 3H), 2,00 (br, 2H), 2,36 (br, 3H), 2,43-2,62 (m, 6H), 2,76 (br, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,55-3,68 (m, 3H), 3,95 (br, 2H), 4,03-4,11 (m, 3H), 6,59 (br, 1H), 6,80-6,94 (m, 3H), 7,27 (br, 1H), 7,39-7,47 (m, 2H), 7,89 (s, 1H).

**Ejemplo 653**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 459, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 135,5°C a 138,1°C

**Ejemplo 654**

Síntesis de 2,5 fosfato de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]-N-piridín-4-ilmetilnicotinamida

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento de los Ejemplos 633 y 458, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (3H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,82-2,27 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,36-3,52 (2H, m), 3,52-4,25 (4H, m), 4,57 y 4,78 (2H, s), 6,53-7,09 (2H, m), 7,09-7,56 (4H, m), 7,69-8,05 (1H, m), 8,37-8,88 (4H, m).

**Ejemplo 655**

Síntesis de hidrocloreuro de [3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]-(2-piridín-3-iletíl)amida de ácido tiazol-4-carboxílico

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 45, se sintetizó el compuesto objetivo.

10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (3H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,89-2,25 (2H, m), 2,87-3,21 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,31-4,27 (8H, m), 6,74-6,94 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,28-7,47 (1H, m), 7,65-7,94 (1H, m), 8,01 (1H, bs), 8,06-8,50 (1H, m), 8,50-8,94 (2H, m), 9,05-9,22 (1H, m).

**Ejemplo 656**

Síntesis de 1,5 metanosulfonato de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]-2-piridín-3-il-N-piridín-4-ilmetilacetamida

Se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxtiris(dimetilamino)fosfonio (BOP) (0,3 g, 0,68 mmoles) a una solución en diclorometano (6 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(piridín-4-ilmetil)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona (0,39 g, 0,73 mmoles), hidrocloreuro de ácido 3-piridil-acético (0,14 g, 0,8 mmoles) y trietilamina (0,31 ml, 2,2 mmoles) bajo enfriamiento en un baño de hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se llevó a cabo la extracción con diclorometano. 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 líquida de presión intermedia (NH-gel de sílice, acetato de etilo:alcohol isopropílico = 100:0-->91:9). El producto purificado se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en etanol (10 ml). Se añadió ácido metanosulfónico (0,047 ml, 0,72 mmoles) a la solución y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se lavó con éter dietílico mediante decantación, obteniendo de esta manera 0,17 g (rendimiento: 35%) de 1,5 metanosulfonato de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]-(2-piridín-3-il-N-piridín-4-il-metilacetamida en forma de un sólido amorfo blanco-amarillo pálido.

35 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,73 (3H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,32 (3H, s), 1,85-2,25 (2H, m), 2,35 (4,5H, s), 3,29 y 3,30 (3H, s), 3,30-3,97 (2H, N), 3,97-4,27 (6H, m), 4,79 y 4,99 (2H, s), 6,82-7,04 (2H, m), 7,33-7,48 (1H, m), 7,54-7,95 (3H, m), 8,10-8,23 (1H, m), 8,57-8,90 (4H, m).

**Ejemplo 657**

Síntesis de hidrocloreuro de [3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]-(2-piridín-3-iletíl)amida de ácido oxazol-4-carboxílico

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 45, se sintetizó el compuesto objetivo.

50 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (3H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,32 (3H, s), 1,98-2,25 (2H, m), 3,03-3,21 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,40-4,22 (8H, m), 6,74-7,05 (2H, m), 7,31-7,47 (1H, m), 7,75-8,03 (1H, m), 8,32 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,37-8,60 (2H, m), 8,60-8,97 (2H, m).

**Ejemplo 658**

Síntesis de hidrocloreuro de [3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]-(2-piridín-3-iletíl)amida de ácido tiofén-3-carboxílico

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 633, se sintetizó el compuesto objetivo.

65 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (3H, s), 1,00 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,32 (3H, s), 1,88-2,25 (2H, m), 3,09 (2H, bs), 3,31 (3H, s), 3,32-4,30 (8H, m), 6,64-7,18 (3H, m), 7,39 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 4,9 y 2,9 Hz), 7,62 (1H, bs), 7,67-8,22 (1H, m),



8,22-,18 (3H, m)

#### Ejemplo 659

5 Síntesis de hidrocloreto de [3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]-  
(2-piridín-3-iletíl)amida de ácido furán-2-carboxílico

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 633, se sintetizó el compuesto objetivo.

10 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

15 0,74 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,92-2,12 (2H, m), 3,01-3,21 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,30-3,90 (5H, m), 4,00-4,15 (3H, m), 6,56-6,62 (1H, m), 6,85-7,00 (3H, m), 7,36-7,45 (1H, m), 7,78 (1H, s), 7,85-8,00 (1H, m), 8,38 (1H, bs), 8,74 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,82 (1H, bs).

#### Ejemplo 660

20 Síntesis de 1,3,3,5-tetrametil-7-{3-[(piridín-4-ilmetil)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 77, se sintetizó el compuesto objetivo.

25 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,87 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,92-2,10 (2H, m), 2,84 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,39 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,85 (2H, s), 4,08 (2H, t, J = 6,2), 6,71 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 2,7 y 9,0 Hz), 7,14 (1H, d, J = 9,0), 7,20-7,34 (2H, m), 8,45-8,65 (2H, m).

#### Ejemplo 661

30 Síntesis de 1-etil-7-{2-hidroxi-3-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etilamino]propoxi}-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

35 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

40 0,84 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52 (3H, s), 2,75-3,04 (2H, m), 3,11 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,78 (3H, s), 3,59-3,79 (1H, m), 3,89-4,29 (6H, m), 6,52 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,68-6,86 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,43-7,57 (2H, m), 7,57-7,74 (1H, m), 8,42 (1H, d, J = 8,2 Hz).

#### Ejemplo 662

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 77, se sintetizó el compuesto objetivo.

50 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

55 0,86 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,96-2,06 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,39 (3H, s), 3,65-3,74 (1H, m), 3,85 (2H, s), 4,07 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,10-4,21 (1H, m), 6,71 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,22-7,29 (1H, m), 7,65-7,68 (1H, m), 8,50 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,58-8,61 (1H, m).

#### Ejemplo 663

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, se sintetizó el compuesto objetivo.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,85 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,92-2,00 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,88 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,03 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,39 (3H, s), 3,62-3,74 (1H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,14 (2H, t, Hz), 4,16-4,22 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,54 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,72-6,82 (1H, m), 7,13-7,20 (2H, m).

5

**Ejemplo 664**

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

10 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 77, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

15 0,86 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,03-2,09 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,48 (3H, s), 3,64-3,76 (1H, m), 3,97 (2H, s), 4,10 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,14-4,23 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 9,0 y 2,7 Hz), 7,16-7,21 (2H, m), 7,27-7,32 (1H, m), 7,85 (1H, td, J = 7,7, 1,8 Hz), 8,58-8,56 (1H, m).

**Ejemplo 665**

20

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

25 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

30 0,86 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,91-2,00 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,03 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,39 (3H, s), 3,66-3,76 (1H, m), 4,02 (2H, t, J = 6,1 Hz), 4,09-4,24 (3H, m), 6,48 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 9,0, 2,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,16-7,24 (2H, m), 7,48 (1H, d, J = 2,1 Hz).

**Ejemplo 666**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 77, se sintetizó el compuesto objetivo.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,86 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,53 (3H, s), 1,98-2,07 (2H, m), 2,57 (3H, s), 2,89 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,39 (3H, s), 3,62-3,73 (1H, m), 3,82 (2H, s), 4,07-4,21 (3H, m), 6,71 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 7,7 y 4,9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,59-7,62 (1H, m), 8,38-8,41 (1H, m).

45

**Ejemplo 667**

Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(6-metilpiridín-3-ilmetil)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

50 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 77, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

55 0,86 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,95-2,07 (2H, m), 2,54 (3H, s), 2,84 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,39 (3H, s), 3,64-3,76 (1H, m), 3,80 (2H, s), 4,04-4,20 (3H, m), 6,71 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 7,9 y 2,3 Hz), 8,44-8,45 (1H, m).

**Ejemplo 668**

60

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 77, se sintetizó el compuesto objetivo.

65

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,86 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52 (3H, s), 2,00 (2H, quin, J = 6,5 Hz), 2,83 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,39 (3H, s), 3,70 (1H, dq, J = 7,0, 7,0 Hz), 3,76 (2H, s), 3,80 (3H, s), 4,07 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,18 (1H, dq, J = 7,0, 7,0 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 2,7 y 9,0 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz).

**Ejemplo 669.**Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(5-metilpiridín-3-ilmetil)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 77, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,86 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50 (3H, s), 1,98-2,05 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,85 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,39 (3H, s), 3,62-3,72 (1H, m), 3,81 (2H, s), 4,05-4,17 (3H, m), 6,71 (1H, s), 6,80 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,48 (1H, s), 8,34-8,38 (2H, m).

**Ejemplo 670**Síntesis de 1-etil-7-{3-[(2-etilpiridín-3-ilmetil)amino]propoxi}-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 77, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,86 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,52 (3H, s), 1,99-2,05 (2H, m), 2,82-2,91 (4H, m), 3,39 (3H, s), 3,62-3,75 (1H, m), 3,84 (2H, s), 4,09 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,10-4,23 (1H, m), 6,71 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 7,6 y 4,9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,43-8,46 (1H, m).

**Ejemplo 671**Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-propilpiridín-3-ilmetil)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 77, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,86 (3H, s), 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,69-1,81 (2H, m), 1,99-2,07 (2H, m), 2,77-2,90 (4H, m), 3,39 (3H, s), 3,60-3,73 (1H, m), 3,84 (2H, s), 4,06-4,23 (3H, m), 6,72 (1H, s), 6,79 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,06-7,09 (1H, m), 7,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,63 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,42-8,45 (1H, m).

**Ejemplo 672**Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{4-[(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]butoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 77, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,86 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,54 (3H, s), 1,67-1,75 (2H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 2,58 (3H, s), 2,76 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,39 (3H, s), 3,60-3,77 (1H, m), 3,80 (2H, s), 3,99 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,11-4,22 (1H, m), 6,74 (1H, s), 6,79 (1H, dd, J = 8,9 y 2,8 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 7,6 y 4,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,38-8,41 (1H, m).

**Ejemplo 673**Síntesis de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{4-[(piridín-4-ilmetil)amino]butoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 77, se sintetizó el compuesto

objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

5 0,86 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,64-1,78 (2H, m), 1,83-1,95 (2H, m), 2,72 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,39 (3H, s), 3,63-3,73 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,99 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,09-4,21 (1H, m), 6,71 (1H, s), 6,79 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,26-7,29 (2H, m), 8,55 (2H, dd, J = 4,4 y 1,6 Hz).

#### Ejemplo 674

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 77, se sintetizó el compuesto objetivo.

15 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

20 0,86 (3H, s), 1,15 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,97-2,06 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,40 (3H, s), 3,65-3,75 (1H, m), 3,90 (2H, s), 4,09 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,10-4,22 (1H, m), 6,71 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,46-7,49 (1H, m), 9,11 (1H, dd, J = 5,2 y 1,2 Hz), 9,21 (1H, s).

#### Ejemplo 675

25 Síntesis de 7-{3-[(2,6-dimetilpiridín-3-ilmetil)amino]propoxi}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 77, se sintetizó el compuesto objetivo.

30 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

35 0,86 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,97-2,05 (2H, m), 2,50 (3H, s), 2,54 (3H, s), 2,87 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,39 (3H, s), 3,60-3,77 (1H, m), 3,78 (2H, s), 4,06-4,24 (3H, m), 6,71 (1H, s), 6,80 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,7 Hz).

#### Ejemplo 676

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 77, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

45 0,85 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,59 (3H, s), 3,02-3,10 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,65-3,76 (1H, m), 3,89 (2H, s), 4,09-4,21 (3H, m), 6,73-6,75 (1H, m), 6,80-6,85 (1H, m), 7,10-7,14 (1H, m), 7,19-7,23 (1H, m), 7,65 (1H, dd, J = 7,7 y 1,5 Hz), 8,40-8,42 (1H, m).

#### Ejemplo 677

50 Síntesis de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-iletil)nicotinamida]

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 459, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

55 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

60 0,82 (3H, s), 1,13 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,51 (3H, s), 1,88-2,45 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,42-3,60 (2H, m), 3,60-3,90 (3H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,01-4,27 (1H, m), 4,40 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,40-6,67 (2H, m), 6,67-7,43 (4H, m), 7,43-7,61 (2H, m), 7,61-7,76 (2H, m), 8,13-8,78 (3H, m).

**Ejemplo 678**

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

5 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 633, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 155,3°C a 159,3°C (dec)

10 **Ejemplo 679**

Síntesis de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]-2-metoxi-N-(2-piridín-3-iletíl)isonicotinamida

15 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 459, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 112,8°C a 113,9°C

20 **Ejemplo 680**

Síntesis de hidrocloreuro de ácido [3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]-(2-piridín-3-iletíl)amida de ácido ciclohexanocarboxílico

25 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 633, se sintetizó el compuesto objetivo. Polvos blancos.

Punto de fusión: 153,4°C a 157,5°C (dec)

30 **Ejemplo 681**

Síntesis de hidrocloreuro de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]-N-(2-piridín-3-iletíl)-acetamida

35 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 633, se sintetizó el compuesto objetivo. Amorfo blanco.

40 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,73 y 0,74 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s), 1,85-2,12 (2H, m), 1,93 y 1,95 (3H, s), 2,92-3,11 (2H, m), 3,12-3,95 (5H, m), 3,32 (3H, s), 3,95-4,16 (3H, m), 6,88-7,00 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,8 y 2,7 Hz), 7,89 (1H, dt, J = 8,1 y 5,5Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,74 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,77-8,86 (1H, m).

45 **Ejemplo 682**

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

50 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

55 0,86 (3H, s), 1,14 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,60-1,70 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,40 (3H, s), 3,64-3,76 (1H, m), 4,00 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,12-4,24 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 9,0 y 2,7 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz).

**Ejemplo 683**

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

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, se sintetizó el compuesto objetivo.

65 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

0,86 (3H, s), 1,15 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,13 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,40 (3H, s), 3,47-3,76 (1H, m), 4,01 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,11-4,24 (1H, m), 6,75 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 9,0 y 2,8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9,0 Hz).

5 **Ejemplo 684**

Síntesis de dihidrocloruro de 1,5-dimetil-7-{3-[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]propoxi}spiro[benzo[b][1,4]diazepín-3,1'-ciclobután]-2,4-diona

10 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 7, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

15 1,64 (br, 4H), 2,28 (br, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,75 (br, 2H), 2,84-2,88 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,40 (s, 3H), 3,64 (br, 2H), 3,89 (br, 2H), 4,00 (br, 2H), 6,33-6,35 (m, 1H), 6,51 (br, 1H), 6,56-6,69 (m, 2H), 6,89-6,92 (m, 2H), 7,47 (br, 1H), 8,32 (br, 2H).

20 **Ejemplo 685**

Síntesis de 7-{3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroisoindol-2-il)propoxi}-1,5-dimetilspiro[benzo[b][1,4]diazepín-3,1'-ciclobutano]-2,4-diona

25 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 1, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

30 1,57-1,67 (m, 4H), 2,11-2,23 (m, 2H), 2,78-2,90 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 3,93 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 4,05 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 9,0 y 2,8 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,83-7,86 (m, 2H).

**Ejemplo 686**

35 Síntesis de 7-(3-aminopropoxi)-1,5-dimetilspiro[benzo[b][1,4]diazepín-3,1'-ciclobután]-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 2, se sintetizó el compuesto objetivo.

40 RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,63-1,68 (m, 4H), 1,96-2,01 (m, 2H), 2,78-2,83 (m, 2H), 2,93 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 4,07 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,9 y 2,7 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H).

45 **Ejemplo 687**

Síntesis de 1,5-dimetil-7-{3-[(2-metilpiridín-3-ilmetil)amino]propoxi}spiro[benzo[b][1,4]diazepín-3,1'-ciclobután]-2,4-diona

50 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 77, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

55 1,62-1,68 (m, 4H), 2,00-2,05 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,82-2,91 (m, 4H), 3,39 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 4,08 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 6,73 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,9 y 2,7 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 7,6 y 4,9 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,6 y 1,4 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 1,9 y 1,4 Hz, 1H).

**Ejemplo 688**

60 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]tiazol-2-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

65 Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,20 (br, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,21-3,58 (m, 4H), 3,61-3,71 (m, 1H), 4,00-4,11 (m, 3H), 4,42 (br, 2H), 4,81 (br, 2H), 6,69 (d, 7,0 Hz, 1H), 6,82-6,89 (m, 2H), 7,38 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,66-7,75 (m, 2H), 7,89 (br, 2H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

#### Ejemplo 689

Síntesis de hidroclicloruro de 1-etil-7-(3-((3-fluorobencil)-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,29 (br, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,50 (br, 4H), 3,61-3,68 (m, 1H), 4,02-4,18 (m, 3H), 4,48-4,60 (m, 4H), 6,72 (d, J = 7,2Hz, 1H), 6,85-6,90 (m, 2H), 7,30-7,42 (m, 2H), 7,46-7,81 (m, 7H), 8,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

#### Ejemplo 690

Síntesis de hidroclicloruro de 1-etil-7-(3-((3-metoxibencil)-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,27 (br, 2H), 3,21-3,30 (m, 5H), 3,42 (s, 3H), 3,51 (br, 2H), 3,61-3,72 (m, 1H), 4,02-4,18 (m, 3H), 4,38-4,61 (m, 4H), 6,73 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,86-6,90 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,31-7,42 (m, 3H), 7,51-7,56 (m, 2H), 7,68-7,77 (m, 2H), 8,21 (d, J = 8,0Hz, 1H).

#### Ejemplo 691

Síntesis de hidroclicloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-([2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]tiofén-2-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,75 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,29 (br, 2H), 3,21-3,29 (m, 5H), 3,49 (br, 4H), 3,62-3,70 (m, 1H), 4,01-4,29 (m, 3H), 4,48 (br, 2H), 6,72 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,86-6,93 (m, 2H), 7,15(br, 1H), 7,40 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,50-7,55 (m, 3H), 7,67-7,74 (m, 3H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

#### Ejemplo 692

Síntesis de hidroclicloruro de 7-(3-([bis-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino)propoxi]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,28 (br, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,61 (br, 2H), 3,61-3,71 (m, 5H), 3,95-4,09 (m, 1H), 4,17 (br, 2H), 4,45 (br, 4H), 6,71-6,74 (m, 2H), 6,91-6,97 (m, 2H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49-7,57 (m,4H), 7,67-7,74 (m, 4H), 8,15 (d, J = 8,2 Hz, 2H).

#### Ejemplo 693

Síntesis de hidroclicloruro de 1-etil-7-(3-([2-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-il)etil]piridín-4-

ilmetilamino}propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobencob[1,4]diacepín-2,4-diona.

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

5 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

10 0,74 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,25 (br, 4H), 3,01-3,31 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,61-3,70 (m, 1H), 4,00-4,12 (m, 5H), 4,61 (br, 2H), 6,65 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,65-7,74 (m, 2H), 8,08 (br, 2H), 8,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,80 (br, 2H).

#### Ejemplo 694

15 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{[2-(2-oxo-2H-quinolín-1-il)etil]piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobencob[1,4]diacepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

20 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

25 0,74 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,28 (br, 2H), 3,21-3,49 (m, 5H), 3,60-3,70 (m, 3H), 4,01-4,19 (m, 3H), 4,78 (br, 4H), 6,64 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,88 (br, 2H), 7,30 (br, 1H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,55-8,20 (m, 6H), 8,82 (br, 2H).

#### Ejemplo 695

30 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-7-(3-{[2-(6-metoxi-2-oxo-2H-quinolín-1-il)etil]piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobencob[1,4]diacepín-2,4-diona.

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

35 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

40 0,74 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,17 (br, 2H), 3,01-3,35 (m, 5H), 3,53-3,70 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,01-4,12 (m, 3H), 4,67 (br, 4H), 6,63 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 7,21 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,70 (br, 1H), 7,91 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,00 (br, 2H), 8,82 (br, 2H).

#### Ejemplo 696

45 Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-7-(3-{[2-(6-metoxiquinolín-2-iloxi)etil]piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobencob[1,4]diacepín-2,4-diona.

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

50 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

55 0,74 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,09 (br, 2H), 3,01 (br, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,70-3,90 (m, 4H), 3,98-4,18 (m, 5H), 4,33 (br, 2H), 4,80 (br, 2H), 6,50 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,79-6,90 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,85 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,21 (br, 2H), 8,88 (br, 2H).

#### Ejemplo 697

60 Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-3-{[2-(2-oxo-3,4-dihidro-2H-isoquinolín-1-il)etil]piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobencob[1,4]diacepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

65 RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,10 (br, 2H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,85 (br, 4H), 3,31 (s, 3H), 3,10-3,35 (m, 2H), 3,52-3,70 (m, 3H), 4,01-4,11 (m, 3H), 4,22 (br, 2H), 6,85-6,89 (m, 2H), 7,00-7,02 (m, 1H), 7,13 (br, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,82 (br, 2H), 8,73 (br, 2H).



**Ejemplo 698**

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[(2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona.

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,08 (br, 2H), 3,05 (br, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,53-3,70 (m, 1H), 3,95-4,09 (m, 5H), 4,31 (br, 4H), 6,71-6,83 (m, 2H), 6,95 (br, 1H), 7,39 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,45-7,47 (m, 1H), 7,57-7,64 (m, 2H), 7,88 (br, 2H), 8,72 (br, 2H).

**Ejemplo 699**

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[(2-(7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)etil]piridín-4-iletilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona.

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,32 (br, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,26-3,37 (m, 2H), 3,43 (br, 2H), 3,62-3,70 (m, 1H), 4,00-4,13 (m, 3H), 4,53 (br, 2H), 4,82 (br, 2H), 6,82-6,89 (m, 2H), 6,92-6,93 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 2H), 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (br, 2H), 9,00 (br, 2H).

**Ejemplo 700**

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-7-(3-[(2-(8-metoxi-2-oxo-2H-quinolín-1-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona.

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,33 (br, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,25-3,38 (m, 2H), 3,53-3,69 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 4,03-4,10 (m, 1H), 4,14 (br, 2H), 4,65 (br, 2H), 4,81 (br, 2H), 6,64 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,89-6,95 (m, 2H), 7,21-7,33 (m, 3H), 7,41 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 8,14 (br, 2H), 8,68 (br, 2H).

**Ejemplo 701**

Síntesis de trihidrocloruro de 1-etil-7-(3-[(2-(8-metoxiquinolín-2-ilo)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona.

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (s, 3H), 1,00 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,26 (br, 2H), 3,15-3,21 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,58-3,65 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,98-4,12 (m, 5H), 4,51-4,80 (m, 4H), 6,52 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,83-6,89 (m, 2H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,19-7,21 (m, 1H), 7,32-7,48 (m, 2H), 7,89 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,00 (br, 2H), 8,80 (br, 2H).

**Ejemplo 702**

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[(2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diacepín-2,4-diona.

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,16 (br, 2H), 3,09 (br, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,60-3,75 (m, 3H),  
 3,91-4,08 (m, 3H), 4,38 (br, 4H), 6,77-6,87 (m, 3H), 6,94 (br, 1H), 7,39 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,70 (br, 1H), 7,90 (br,  
 1H), 8,11 (br, 2H), 8,84 (br, 2H).

#### Ejemplo 703

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-7-(3-{[2-6-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-il]etil}piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona.

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,16 (br, 2H), 2,48-2,54 (m, 2H), 2,77 (br, 2H), 3,31 (s, 3H),  
 3,25-3,34 (m, 2H), 3,53-3,69 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,98-4,10 (m, 3H), 4,33 (br, 2H), 4,74 (br, 2H), 6,60 (d, J = 8,3  
 Hz, 1H), 6,74 (br, 1H), 6,82-6,91 (m, 2H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,98 (br, 2H), 8,80 (br,  
 2H).

#### Ejemplo 704

Síntesis de dihidrocloruro de 1-etil-7-(3-{[2-(7-metoxi-2-oxo-3,4-dihidro-2H-quinolín-1-il]etil}piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona.

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 6, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm:

0,74 (s, 3H), 1,01 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,22 (br, 2H), 2,48-2,53 (m, 2H), 2,83 (br, 2H), 3,10-3,25 (m,  
 2H), 3,31 (s, 3H), 3,53-3,63 (m, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,00-4,10 (m, 3H), 4,32 (br, 2H), 4,61 (br, 2H), 6,74-6,77 (m,  
 1H), 6,84 6,91 (m, 3H), 7,16 (br, 1H), 7,40 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,00 (br, 2H), 8,83 (br, 2H).

#### Ejemplo 704A

Síntesis de 1,3,3-trimetil-8-(3-{[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 8, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,05 (3H, br), 1,52 (3H, br), 1,88-1,93 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,88 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,41 (3H, s), 3,67  
 (2H, s), 3,84 (2H, t, J = 5,9 Hz), 4,10 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,41 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 8,8 y 2,6 Hz),  
 6,61 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,08 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,49-7,53 (2H,  
 m), 7,64 - 7,69 (1H, m), 7,78 (1H, br), 8,26 (2H, d, J = 5,7 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,3 Hz).

#### Ejemplo 704B

Síntesis de 1,3,3-trimetil-8-(3-{[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona

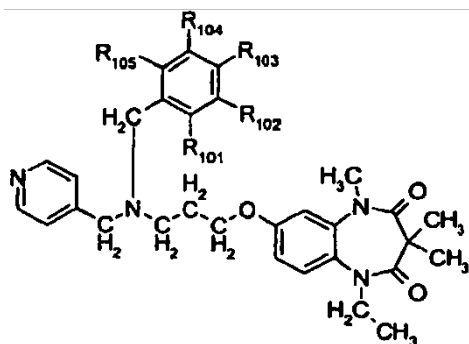
Utilizando un material de partida apropiado y siguiendo el procedimiento del Ejemplo 18, se sintetizó el compuesto objetivo.

RMN-<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm:

1,05 (3H, br), 1,55 (3H, br), 1,93-1,99 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,06 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,43 (3H, s),  
 4,01 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,09-4,15 (3H, m), 6,46 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,66-6,72 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,6 Hz),  
 7,11 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,46-7,51 (2H, m), 7,61-7,67 (1H, m), 7,87 (1H, br), 8,41 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Utilizando los materiales de partida apropiados y siguiendo los procedimientos de los Ejemplos anteriormente indicados se prepararon los compuestos mostrados en las Tablas 34 a 76.

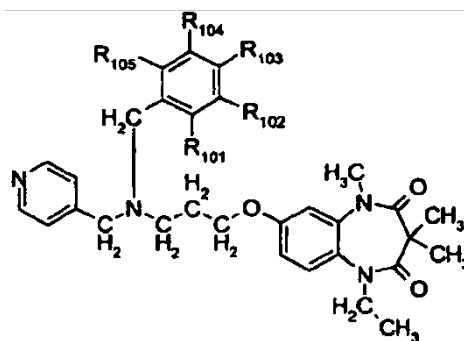
Tabla 34



5

Ejemplo nº	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
Ejemplo 705	-H	-H	-H	-H	-H	501
Ejemplo 706	-H	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	577
Ejemplo 707	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	531
Ejemplo 708	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	531
Ejemplo 709	-H	-H	-NHCOCH <sub>3</sub>	-H	-H	558
Ejemplo 710	-Cl	-H	-H	-H	-H	535
Ejemplo 711	-H	-Cl	-H	-H	-H	535
Ejemplo 712	-H	-H	-Cl	-H	-H	535
Ejemplo 713	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	531
Ejemplo 714	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	-H	577
Ejemplo 715	-H	-H	-2-TIENILO	-H	-H	583
Ejemplo 716	-H	-H	-3-PIRIDILO	-H	-H	578
Ejemplo 717	-H	-3-PIRIDILO	-H	-H	-H	578
Ejemplo 718	-3-PIRIDILO	-H	-H	-H	-H	578

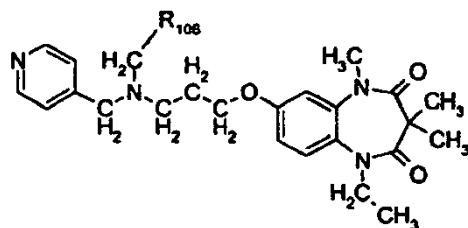
Tabla 35



10

Ejemplo nº	R101	R102	R103	R104	R105	MS(M+1)
Ejemplo 719	-H	-H		-H	-H	568
Ejemplo 720	-H	-H		-H	-H	567
Ejemplo 712	-H		-H	-H	-H	567
Ejemplo 722	-H	-H		-H	-H	579
Ejemplo 723	-H		-H	-H	-H	579
Ejemplo 724	-H	-H		-H	-H	584

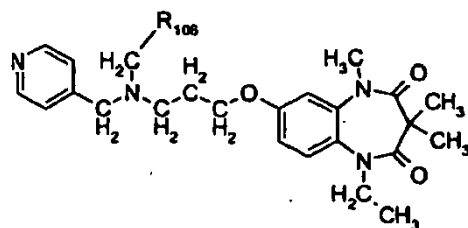
Tabla 36



5

Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 725	-3-FURILO	491
Ejemplo 726	-2-PIRIDILO	502
Ejemplo 727	-3-PIRIDILO	502
Ejemplo 728	-4-PIRIDILO	502
Ejemplo 729	-2-TIENILO	507
Ejemplo 730	-3-TIENILO	507
Ejemplo 731	-CH = CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (trans)	527
Ejemplo 732	-2-FURILO	491
Ejemplo 733	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	515
Ejemplo 734	-CH(CH <sub>3</sub> )C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	529
Ejemplo 735	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	529
Ejemplo 736	-2-BENZOTIAZOLILO	558

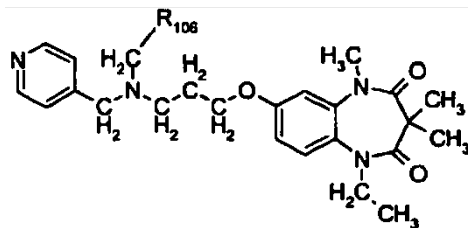
Tabla 37



10

Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 737		491
Ejemplo 738		505
Ejemplo 739		521
Ejemplo 740		541
Ejemplo 741		552
Ejemplo 742		552
Ejemplo 743		567
Ejemplo 744		554
Ejemplo 745		541

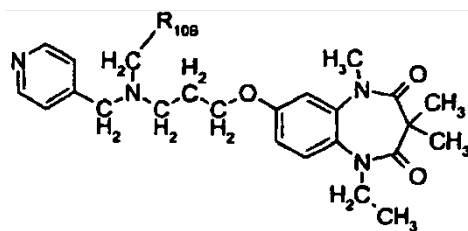
Tabla 38



Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 746		547
Ejemplo 747		584
Ejemplo 748		517
Ejemplo 749		508
Ejemplo 750		571
Ejemplo 751		541
Ejemplo 753		519
Ejemplo 753		582

5

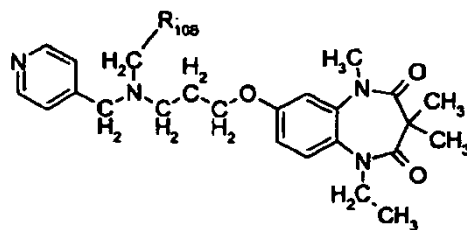
Tabla 39



Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 754		555
Ejemplo 755		505
Ejemplo 756		545

Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 757		557
Ejemplo 758		551
Ejemplo 759		545
Ejemplo 760		540
Ejemplo 761		543

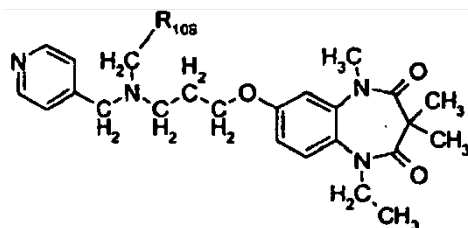
Tabla 40



5

Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 762		570
Ejemplo 763		541
Ejemplo 764		545
Ejemplo 765		561
Ejemplo 766		575
Ejemplo 767		519
Ejemplo 768		539
Ejemplo 769		505
Ejemplo 770		541

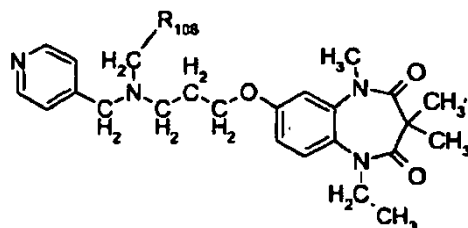
Tabla 41



Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 771		541
Ejemplo 772		552
Ejemplo 773		574
Ejemplo 774		552
Ejemplo 775		557
Ejemplo 776		516
Ejemplo 777		521
Ejemplo 778		555

5

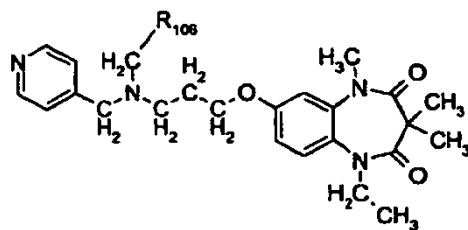
Tabla 42



Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 779		520
Ejemplo 780		584
Ejemplo 781		522

Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 782		559
Ejemplo 783		559
Ejemplo 784		536
Ejemplo 785		555
Ejemplo 786		554
Ejemplo 787		581

Tabla 43

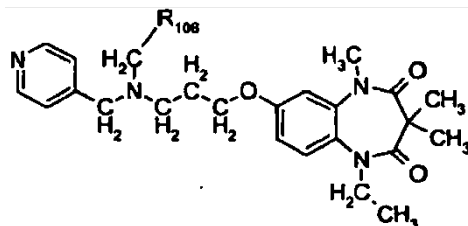


5

Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 788		581
Ejemplo 789		542
Ejemplo 790		558
Ejemplo 791		556
Ejemplo 792		505
Ejemplo 793		545
Ejemplo 794		584



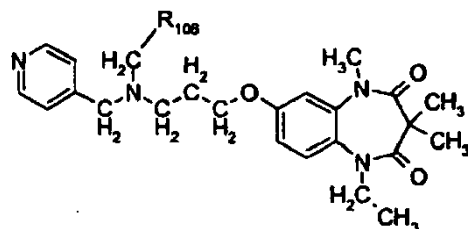
Tabla 44



Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 795		516
Ejemplo 796		516
Ejemplo 797		516
Ejemplo 798		516
Ejemplo 799		581
Ejemplo 800		574
Ejemplo 801		567
Ejemplo 802		520
Ejemplo 803		552

5

Tabla 45



Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 804		584
Ejemplo 805		558
Ejemplo 806		582

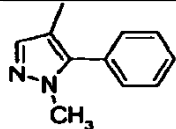
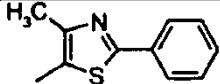
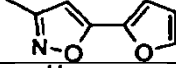
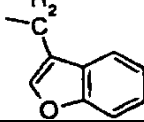
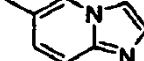
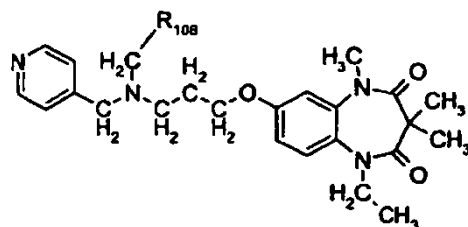
Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 807		581
Ejemplo 808		598
Ejemplo 809		558
Ejemplo 810		555
Ejemplo 811		541

Tabla 46



5

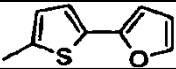
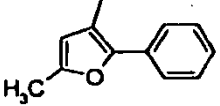
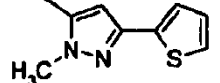
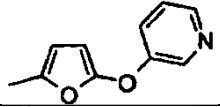
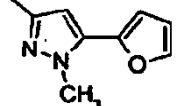
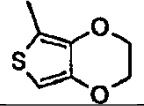
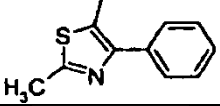
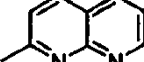
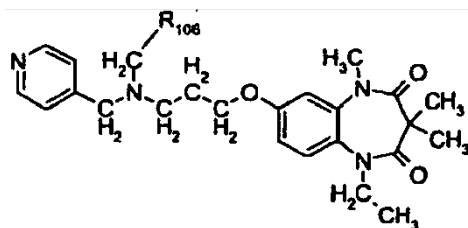
Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 812		573
Ejemplo 813		581
Ejemplo 814		587
Ejemplo 815		584
Ejemplo 816		571
Ejemplo 817		565
Ejemplo 818		598
Ejemplo 819		553

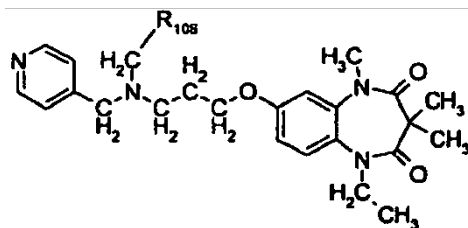
Tabla 47



Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 820		571
Ejemplo 821		573
Ejemplo 822		505
Ejemplo 823		541
Ejemplo 824		625
Ejemplo 825		595
Ejemplo 826		516
Ejemplo 827		536

5

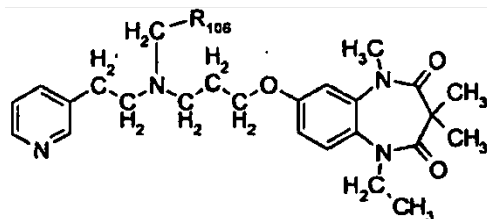
Tabla 48



Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 828		520
Ejemplo 829		505

10

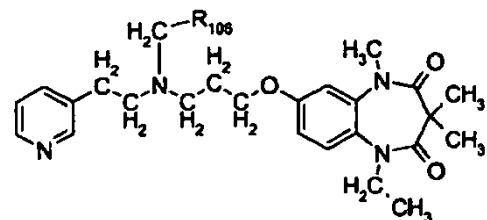
Tabla 49



Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 830		554
Ejemplo 831		598
Ejemplo 832		559
Ejemplo 833		569
Ejemplo 834		569
Ejemplo 835		598
Ejemplo 836		625
Ejemplo 837		567

5

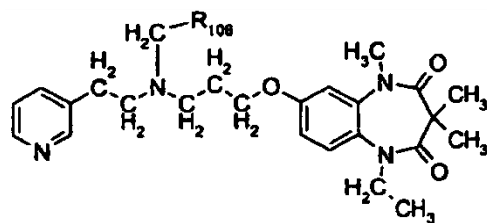
Tabla 50



Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 838		585
Ejemplo 839		585
Ejemplo 840		609
Ejemplo 841		550

Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 842		534
Ejemplo 843		584
Ejemplo 844		584
Ejemplo 845		626

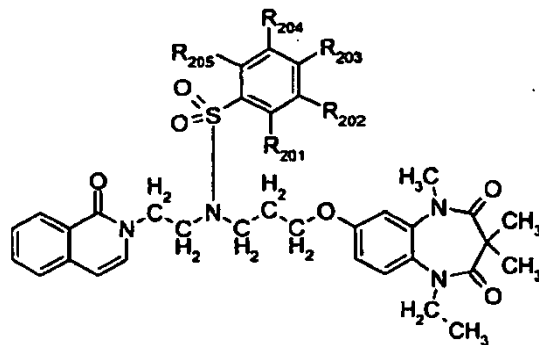
Tabla 51



5

Ejemplo nº	R106	MS(M+1)
Ejemplo 846		626
Ejemplo 847		519
Ejemplo 848		596

Tabla 52

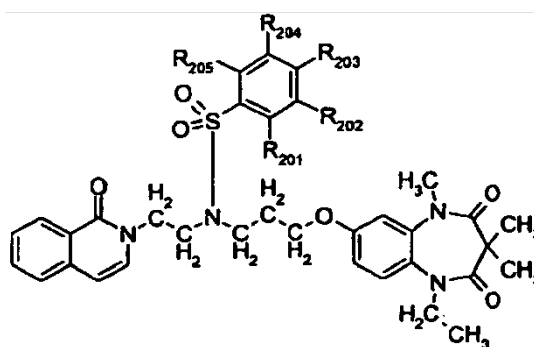


10

Ejemplo nº	R201	R202	R203	R204	R205	MS(M+1)
Ejemplo 849	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	661
Ejemplo 850	-H	-H	-Cl	-H	-H	665
Ejemplo 851	-H	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	645
Ejemplo 852	-H	-H	-F	-H	-H	649
Ejemplo 853	-H	-H	-H	-H	-Cl	665

Ejemplo nº	R201	R202	R203	R204	R205	MS(M+1)
Ejemplo 854	-H	-H	-H	-H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	689
Ejemplo 855	-CN	-H	-H	-H	-H	656
Ejemplo 856	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	661
Ejemplo 857	-H	-F	-H	-H	-H	649
Ejemplo 858	-H	-H	-H	-H	-F	649
Ejemplo 859	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	645
Ejemplo 860	-H	-Cl	-H	-H	-H	665
Ejemplo 861	-H	-H	-H	-H	-H	631
Ejemplo 862	-H	-H	-NHCOCH <sub>3</sub>	-H	-H	688
Ejemplo 863	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	645
Ejemplo 864	-H	-CO <sub>2</sub> H	-H	-H	-H	675
Ejemplo 865	-H	-CN	-H	-H	-H	656
Ejemplo 866	-H	-H	-CN	-H	-H	656

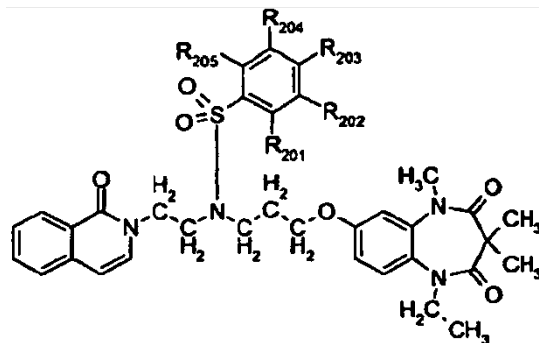
Tabla 53



5

Ejemplo nº	R201	R202	R203	R204	R205	MS(M+1)
Ejemplo 867	-H	-H		-H	-H	698
Ejemplo 868	-H	-H		-H	-H	711
Ejemplo 869	-H	-H		-H	-H	725
Ejemplo 870	-H		-H	-H	-H	711
Ejemplo 871	-H	-H		-H	-H	714
Ejemplo 872	-H		-H	-H	-H	711
Ejemplo 873	-H		-H	-H	-H	709

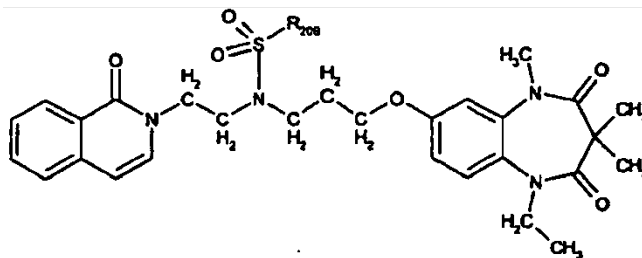
Tabla 54



Ejemplo nº	R201	R202	R203	R204	R205	MS(M+1)
Ejemplo 874	-H		-H	-H	-H	728
Ejemplo 875	-H	-H		-H	-H	709
Ejemplo 876	-H	-H		-H	-H	728
Ejemplo 877	-H		-H	-H	-H	723

5

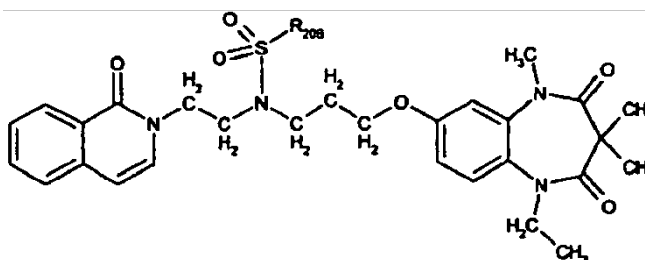
Tabla 55



Ejemplo nº	R206	MS(M+1)
Ejemplo 878	-2-TIENILO	637
Ejemplo 879	-CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	645
Ejemplo 880	-3-TIENILO	637
Ejemplo 881	-2-FURILO	621

10

Tabla 56



Ejemplo nº	R206	MS(M+1)
Ejemplo 882		682

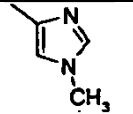
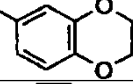
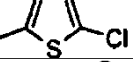
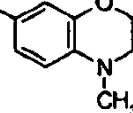
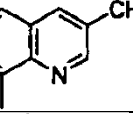
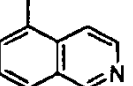
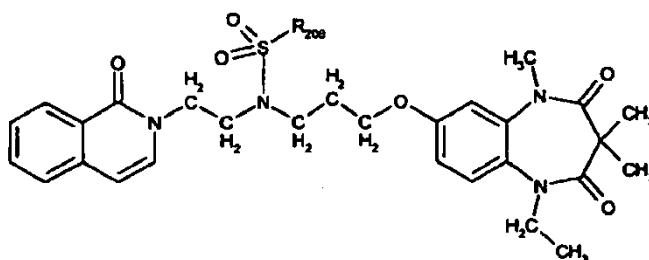
Ejemplo nº	R206	MS(M+1)
Ejemplo 883		635
Ejemplo 884		689
Ejemplo 885		671
Ejemplo 886		702
Ejemplo 887		696
Ejemplo 888		682

Tabla 57



5

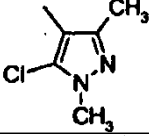
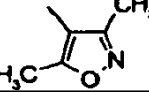
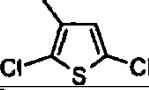
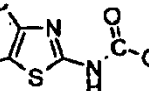
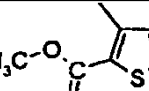
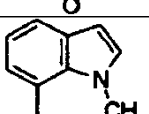
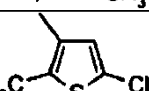
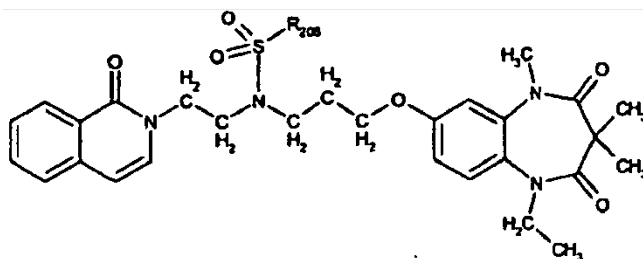
Ejemplo nº	R206	MS(M+1)
Ejemplo 889		683
Ejemplo 890		650
Ejemplo 891		705
Ejemplo 892		709
Ejemplo 893		695
Ejemplo 894		684
Ejemplo 895		665



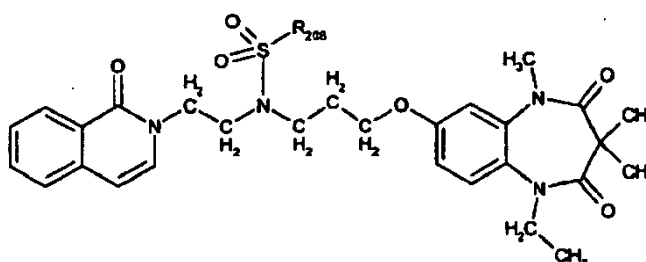
Tabla 58



Ejemplo nº	R206	MS(M+1)
Ejemplo 896		651
Ejemplo 897		693
Ejemplo 898		692
Ejemplo 899		671
Ejemplo 900		711
Ejemplo 901		649
Ejemplo 902		725
Ejemplo 903		712

5

Tabla 59



Ejemplo nº	R206	MS(M+1)
Ejemplo 904		663
Ejemplo 905		679

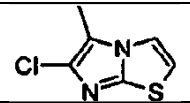
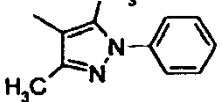
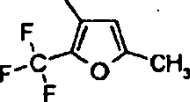
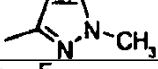
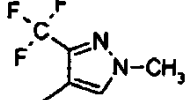
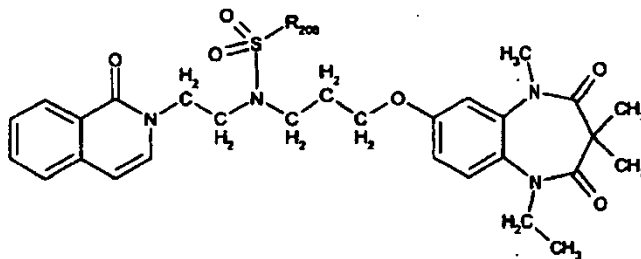
Ejemplo nº	R206	MS(M+1)
Ejemplo 906		711
Ejemplo 907		725
Ejemplo 908		703
Ejemplo 909		635
Ejemplo 910		703

Tabla 60



5

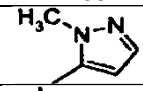
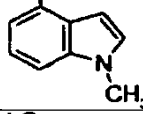
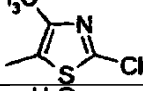
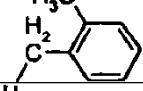
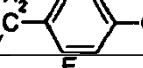
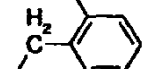
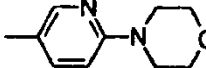
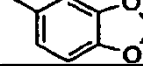
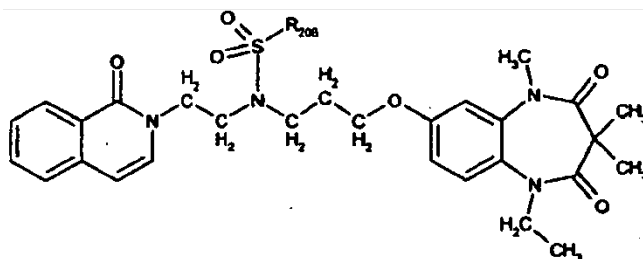
Ejemplo nº	R206	MS(M+1)
Ejemplo 911		635
Ejemplo 912		684
Ejemplo 913		666
Ejemplo 914		659
Ejemplo 915		679
Ejemplo 916		663
Ejemplo 917		717
Ejemplo 918		675

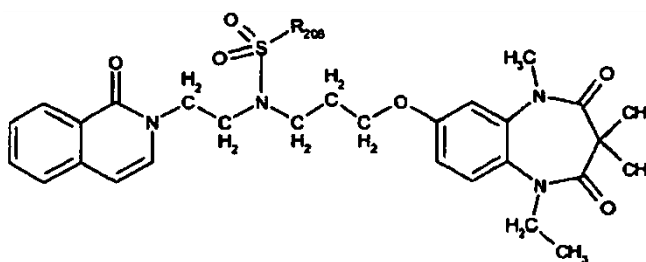
Tabla 61



Ejemplo nº	R206	MS(M+1)
Ejemplo 919		673
Ejemplo 920		704
Ejemplo 921		636
Ejemplo 922		684
Ejemplo 923		703
Ejemplo 924		686
Ejemplo 925		663

5

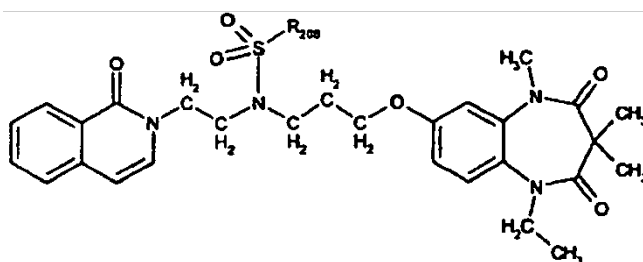
Tabla 62



Ejemplo nº	R206	MS(M+1)
Ejemplo 926		714
Ejemplo 927		700
Ejemplo 928		702

Ejemplo nº	R206	MS(M+1)
Ejemplo 929		703
Ejemplo 930		702
Ejemplo 931		663
Ejemplo 932		707

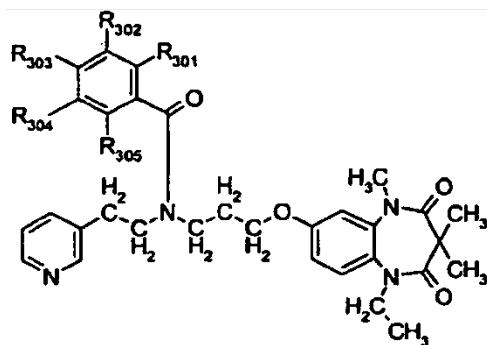
Tabla 63



5

Ejemplo nº	R206	MS(M+1)
Ejemplo 933		702
Ejemplo 934		709
Ejemplo 935		679
Ejemplo 936		649
Ejemplo 937		688
Ejemplo 938		670
Ejemplo 939		670
Ejemplo 940		673

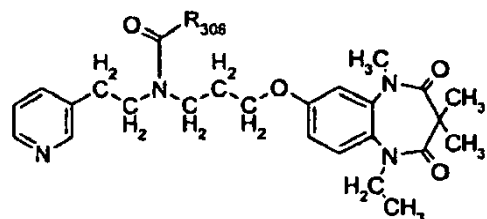
Tabla 64



Ejemplo nº	R301	R302	R303	R304	R305	MS(M+1)
Ejemplo 941	-H	-H	-H	-H	-H	529
Ejemplo 942	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	543
Ejemplo 943	-H	-H	-Cl	-H	-H	563
Ejemplo 944	-H	-H	-F	-H	-H	547
Ejemplo 945	-H	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	559
Ejemplo 946	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	559
Ejemplo 947	-Cl	-H	-H	-H	-H	563
Ejemplo 948	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-H	543
Ejemplo 949	-F	-H	-H	-H	-H	547
Ejemplo 950	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	559
Ejemplo 951	-H	-Cl	-H	-H	-H	563
Ejemplo 952	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	543
Ejemplo 953	-H	-F	-H	-H	-H	547

5

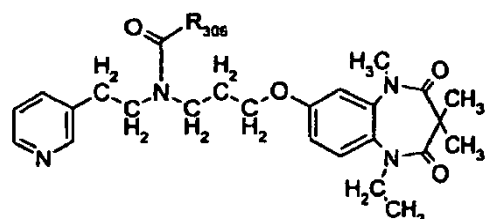
Tabla 65



Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 954	-CH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	559
Ejemplo 955	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	557
Ejemplo 956	-CH = CHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (trans)	555
Ejemplo 957	-2-PIRIDILO	530
Ejemplo 958	-3-PIRIDILO	530
Ejemplo 959	-4-PIRIDILO	530
Ejemplo 960	-2-FURILO	519
Ejemplo 961	-2-TIENILO	535
Ejemplo 962	-3-FURILO	519
Ejemplo 963	-3-TIENILO	535
Ejemplo 964	-2-BENZOTIAZOLILO	586

10

Tabla 66



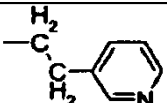
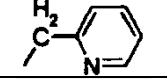
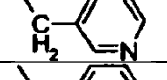

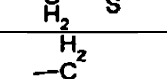
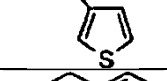
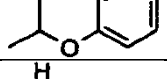
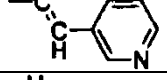
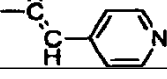
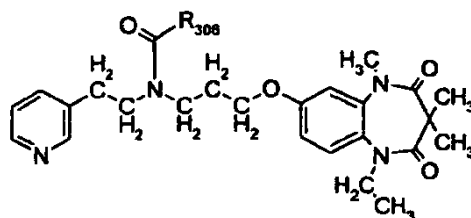
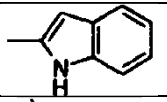
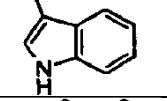
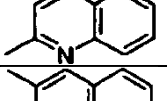
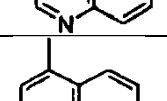
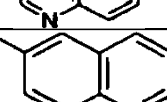
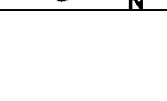
Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 965		558
Ejemplo 966		544
Ejemplo 967		544
Ejemplo 968		544
Ejemplo 969		549
Ejemplo 970		549
Ejemplo 971		585
Ejemplo 972		556
Ejemplo 973		556

Tabla 67



5

Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 974		568
Ejemplo 975		568
Ejemplo 976		580
Ejemplo 977		580
Ejemplo 978		580
Ejemplo 979		580

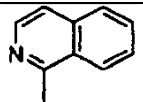
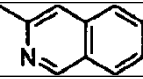
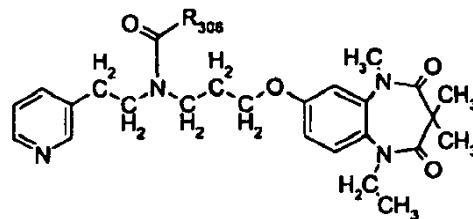
Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 980		580
Ejemplo 981		580

Tabla 68



5

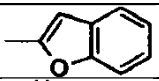
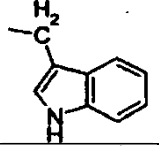
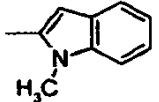
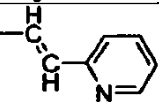
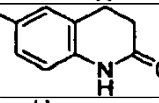
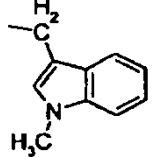
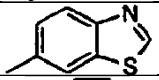
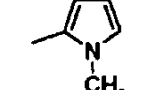
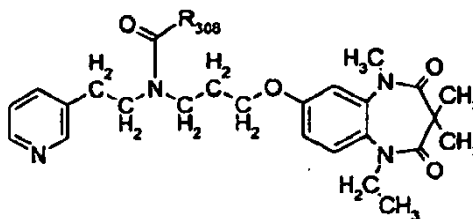
Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 982		569
Ejemplo 983		582
Ejemplo 984		582
Ejemplo 985		556
Ejemplo 986		598
Ejemplo 987		596
Ejemplo 988		586
Ejemplo 989		532

Tabla 69



10

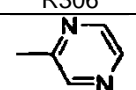
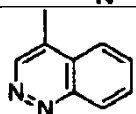
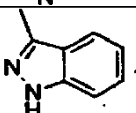
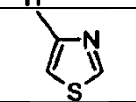
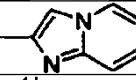
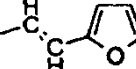
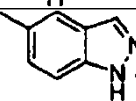
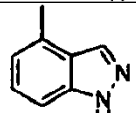
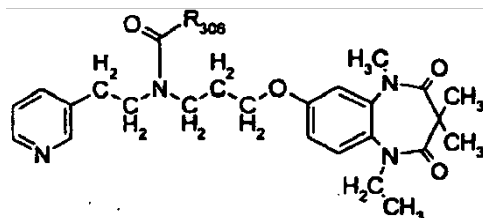
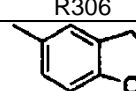
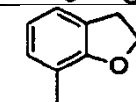
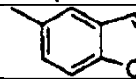
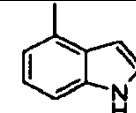
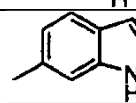
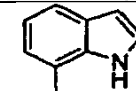
Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 990		531
Ejemplo 991		581
Ejemplo 992		569
Ejemplo 993		536
Ejemplo 994		569
Ejemplo 995		545
Ejemplo 996		569
Ejemplo 997		569

Tabla 70



5

Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 998		571
Ejemplo 999		571
Ejemplo 1000		569
Ejemplo 1001		568
Ejemplo 1002		568
Ejemplo 1003		568



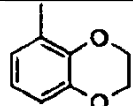
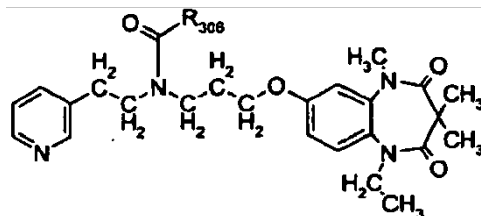
Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 1004		587

Tabla 71



5

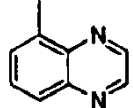
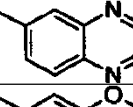
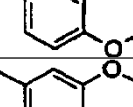
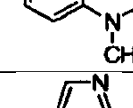
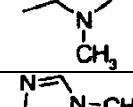
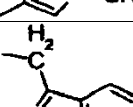
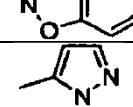
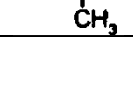
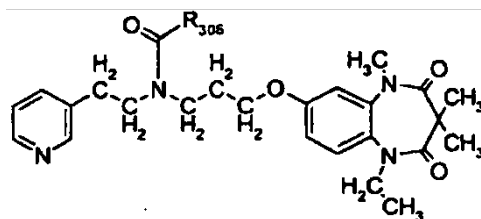
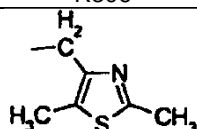
Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 1005		581
Ejemplo 1006		581
Ejemplo 1007		587
Ejemplo 1008		600
Ejemplo 1009		533
Ejemplo 1010		533
Ejemplo 1011		584
Ejemplo 1012		533

Tabla 72



10

Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 1013		578

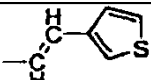
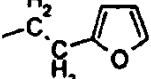
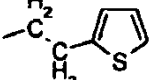
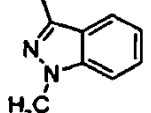
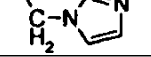
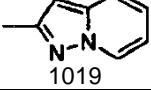
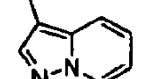
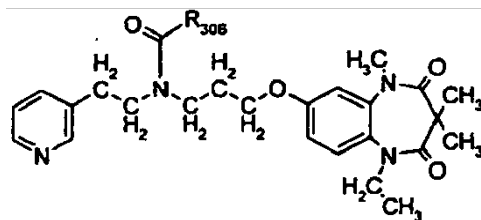
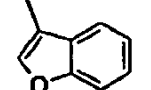
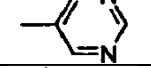
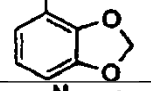
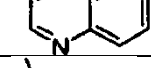
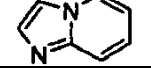
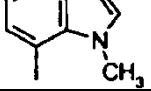
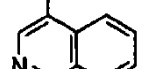
Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 1014		561
Ejemplo 1015		547
Ejemplo 1016		563
Ejemplo 1017		583
Ejemplo 1018		533
Ejemplo 1019		569
Ejemplo 1020		569

Tabla 73



5

Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 1021		569
Ejemplo 1022		531
Ejemplo 1023		573
Ejemplo 1024		581
Ejemplo 1025		569
Ejemplo 1026		582
Ejemplo 1027		580

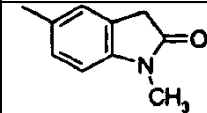
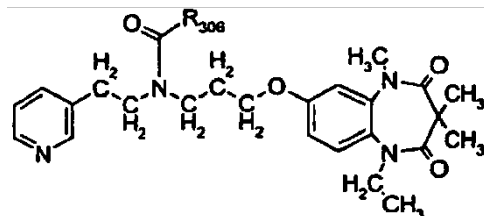
Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 1028		598

Tabla 74



5

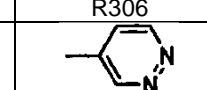
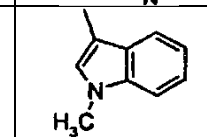
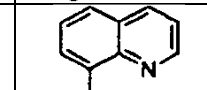
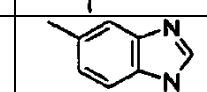
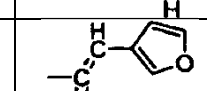
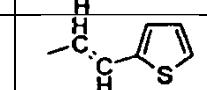
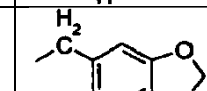
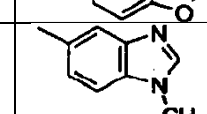
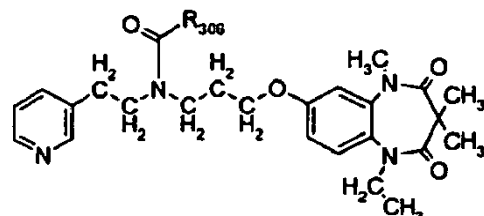
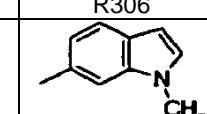
Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 1029		531
Ejemplo 1030		582
Ejemplo 1031		580
Ejemplo 1032		569
Ejemplo 1033		545
Ejemplo 1034		561
Ejemplo 1035		587
Ejemplo 1036		583

Tabla 75



10

Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 1037		582

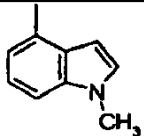
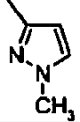
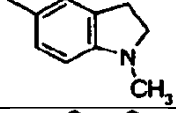
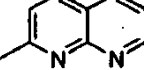
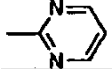
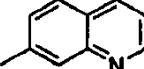
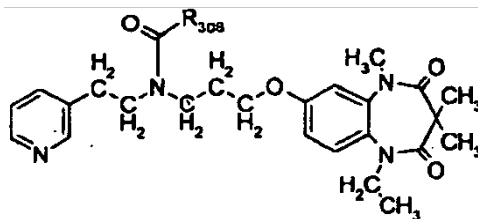
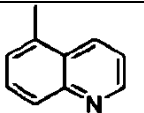
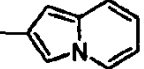
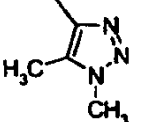
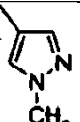
Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 1038		582
Ejemplo 1039		533
Ejemplo 1040		584
Ejemplo 1041		581
Ejemplo 1042		531
Ejemplo 1043		580

Tabla 76



5

Ejemplo nº	R306	MS(M+1)
Ejemplo 1044		580
Ejemplo 1045		568
Ejemplo 1046		548
Ejemplo 1047		533

### Ensayo farmacológico 1

#### (1) Producción de líneas celulares CHO-K1 que expresan Kv1.5

10

Se prepararon líneas celulares CHO-K1 establemente que expresan canales Kv1.5 humanos de la manera siguiente.

Se clonaron ADNc de Kv1.5 humano de longitud completa a partir de una biblioteca de ADNc de corazón humano (producida por Stratagene). La secuencia de Kv1.5 humana obtenida correspondía a la secuencia indicada en FASEB J. 5:331-337, 1991.

15

El ADNc de Kv1.5 humano obtenido se insertó en un plásmido codificante de un promotor del 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 transfectó en células CHO-K1 mediante el método de la 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 Kv1.5 al nivel de ARNm mediante RT-PCR y después se cuantificó al nivel de las proteínas mediante transferencia western. Finalmente, se analizó la corriente expresada mediante el método de la fijación de membranas. Las líneas que expresaban una corriente de 200 pA o más por cada células fueron seleccionadas como las líneas celulares expresantes de canal para la medición de la actividad mediante el método de la fijación de membranas.

5

10 (2) Producción de líneas celulares CHO expresantes de GIRK1/4 humano

Se prepararon líneas celulares CHO establemente expresantes de canales GIRK1/4 humanos de la manera siguiente.

15 Se clonaron ADNc de GIRK1 humano de longitud completa a partir de bibliotecas de ADNc derivadas de células Hun y HeLa. Se amplificó el ADNc de longitud completa de GIRK4 a partir de una biblioteca de ADNc de corazón humano (producida por Clontech Laboratories, Inc.) mediante PCR utilizando los cebadores sintéticos mostrados en la Tabla 1 y se clonaron en el sitio de restricción enzimática Eco-RI de pCR-Blunt (producido por Invitrogen Corporation) o en el sitio HincII de pUC118 (producido por Takara Bio, Inc.).

20

Tabla 77

Cebador	Secuencia	
hGIRK1-S	5'-ATGTCTGCACTCCGAAGGAAATTTG-3'	SEC ID nº 1
hGIRK1-A	5'-TTATGTGAAGCGATCAGAGTTC-3'	SEC ID nº 2
hGIRR1-F2	5'-GCAGGGTACCCCTTCGTATTATGTCTGCACTCC-3'	SEC ID nº 3
hGIRR1-A3	5'-GGTGTCTGCCGAGATTTGA-3'	SEC ID nº 4
bGIRK1-A4	5'-CCGAGTGTAGGCGATCACCC-3'	SEC ID nº 5
hGIRK4-S	5'-ATGGCTGGCGATTCTAGGAATGCC-3'	SEC ID nº 6
hGIRK4-A	5'-TCTCACCAGCCCTGGCCTCCC-3'	SEC ID nº 7
hGIRK4-S2	5'-AACCAGGACATGGAGATTGG-3'	SEC ID nº 8
hGIRK4-A2	5'-GAGAACAGGAAAGCGGACAC-3'	SEC ID nº 9

25 Las secuencias de ADNc de GIRK1 y GIRK4 humanas obtenidas corresponden a secuencias conocidas (base de datos de la 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 enzimática 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 inserción en el sitio BamHi-XhoI de pcDNA5/FRT. Se construyó un vector de expresión de GIRK1 mediante inserción en el sitio KpnI-XhoI de pcDNA3.1 (+) o pCAG\_neo. Se transfectaron células FLP-IN-CHO (producidas por Invitrogen Corporation) con vectores de expresión de GIRK1 y GIRK4 humanos mediante la utilización de lipofectamina-2000 (producidos por Invitrogen Corporation) siguiendo el protocolo adjunto con el reactivo o utilizando un método de inducción electrónica ("Nucleofector Kit-T", producido por Amaxa). 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/ml 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 expresantes de GIRK1/4. Las poblaciones celulares cuyo crecimiento se observó tras aproximadamente 2 semanas se aislaron utilizando asas de clonación y se expandieron las colonias individuales obtenidas. Se extrajo el ARN 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 la fijación de membranas descrito a continuación. Las líneas que expresaban una corriente de 500 pA o más por cada célula fueron seleccionadas como las líneas celulares de expresión de canal para la medición de la actividad mediante el método de la fijación de membranas.

25

30

35

40

45

(3) Medición de la corriente de los canales iónicos mediante el método de fijación de membranas (líneas celulares CHO-K1 de expresión de Kv1.5 humano)

50 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 con 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) sobre una mesa antivibraciones. Se introdujo en la cámara de perfusión un cubreobjetos recubierto con poli-L-lisina (producido por Sigma) (diámetro: 15 mm, producido por Matsunami Glass Ind., Ltd.) sobre el que se cultivaron las células expresantes de Kv1.5 humano.

55

5 Se aplicaron pulsos de estimulación despolarizantes y se registró la corriente iónica mediante la utilización de un amplificador de fijación de membranas (EPC-7 o EPC-7 PLUS, producido 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 corriente 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. La punta (resistencia: 2 a 4 M $\Omega$ ) de una pipeta de vidrio borosilicato (producido por Sutter Instrument Co.) se aplicó suavemente sobre la membrana celular mediante la utilización de un micromanipulador mecánica tridimensional (producido por Shoshin EM Corporation). La succión débil resultó en la formación de giga-sello (la resistencia de la pipeta se incrementó en más de 1 G $\Omega$ ). A 10 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. A continuación, se midió y se corrigió la resistencia en serie (Rs) entre la pipeta y el interior de la célula.

15 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,
CaCl <sub>2</sub>	1,8 mM,
MgCl <sub>2</sub>	1 mM,
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,33 mM
HEPES	5 mM
Glucosa	5,5 mM (pH = 7,4)

20 Cada compuesto de ensayo se preparó como solución madre concentrada 1.000 veces que se disolvió en DMSO y después se diluyó en la solución extracelular.

Se muestra a continuación la composición de la solución interna del electrodo. 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 <sub>2</sub>	1 mM,
MgATP	5 mM,
K2 creatín-fosfato	5 mM,
HEPES	5 mM
EGTA	5 mM (pH = 7,2)

25 (4) Medición de la corriente de los canales iónicos mediante el método de fijación de membranas (línea celular CHO-K1 expresante de GIRK1/4 humano)

30 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 con 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) sobre una mesa antivibraciones. Se introdujo un cubreobjetos recubierto con poli-L-lisina (producido por Sigma) (diámetro: 15 mm, producido por Matsunami Glass Ind., Ltd.) sobre el que se cultivaron las células expresantes de GIRK1/4 humano.

35 Se aplicaron pulsos de estimulación hiperpolarizantes y se registró la corriente iónica mediante la utilización de un amplificador de fijación de membranas (EPC-7 o EPC-7 PLUS, producido 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 corriente 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. La punta (resistencia: 2 a 4 M $\Omega$ ) de una pipeta de vidrio borosilicato (producido por Sutter Instrument Co.) se aplicó suavemente sobre la membrana celular mediante la 40 utilización de un micromanipulador mecánica tridimensional (producido por Shoshin EM Corporation). La succión débil resultó en la formación de giga-sello (la resistencia de la pipeta se incrementó en más de 1 G $\Omega$ ). 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. A continuación, se midió y se corrigió la resistencia en serie (Rs) entre la pipeta y el interior de la célula.

45 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	4 mM,
CaCl <sub>2</sub>	1,8 mM,

## ES 2 494 366 T3

MgCl <sub>2</sub>	1 mM,
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,33 mM,
HEPES	5 mM
Glucosa	5,5 mM (pH = 7,4)

Cada compuesto de ensayo se preparó como solución madre concentrada 1.000 veces que se disolvió en DMSO y después se diluyó en la solución extracelular.

- 5 Se muestra a continuación la composición de la solución interna del electrodo. 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 <sub>2</sub>	1 mM,
MgATP	5 mM,
K <sub>2</sub> creatín-fosfato	5 mM,
HEPES	5 mM
EGTA	5 mM (pH = 7,2)

### (5) Medición de la corriente de Kv1.5 humano

10 Manteniendo el potencial de membrana 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 manteniendo el potencial de membrana a -80 mV, se aplicaron pulsos despolarizantes. La corriente obtenida durante la aplicación de 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 inhibitor 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 después una solución extracelular que contenía 10 µM del compuesto de ensayo. Se registró la corriente alcanzada utilizando la solución que contenía el compuesto de ensayo a cada concentración.

25 Se analizaron los datos mediante la utilización de la corriente de final de etapa 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 el pulso despolarizante de +40 mV.

30 Utilizando 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, con la fórmula siguiente:

Corriente relativa =  
(Corriente final de etapa en presencia del compuesto de ensayo) / (Corriente final de etapa en ausencia del compuesto de ensayo)

### (6) Medición de la corriente de GIRK1/4 humano

40 Manteniendo el potencial de membrana a -80 mV, se aplicaron pulsos hiperpolarizantes (-80 mV durante 0,05 segundos --> -120 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 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 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 hiperpolarizantes. Tras estabilizarse el efecto inhibitor 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 después una solución extracelular que contenía 10 µM del compuesto de ensayo. Se registró la corriente alcanzada utilizando la solución que contenía el compuesto de ensayo a cada concentración.

50 Se analizaron los datos mediante la utilización de la corriente de final de etapa 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 el pulso despolarizante de -120 mV.

Utilizando 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, con la fórmula siguiente:

5 Corriente relativa =  
(Corriente final de etapa en presencia del compuesto de ensayo) / (Corriente final de etapa en ausencia del compuesto de ensayo)

(7) Cálculo de la actividad inhibidora sobre la corriente iónica del canal Kv1.5 y la corriente de los canales GIRK1/4

10 Se calculó la concentración para una inhibición de 50% de la corriente del canal Kv1.5 o de la corriente de los canales GIRK1/4 (valor de IC<sub>50</sub>) según la ecuación de regresión no lineal siguiente:

Corriente relativa = 1/(1+ [Concentración del compuesto] / IC<sub>50</sub>)<sup>nH</sup> en la que nH es el coeficiente de Hill.

15 La Tabla 78 muestra los resultados de ensayo.

Tabla 78

Compuesto de ensayo	KV1,5 IC <sub>50</sub> (µM)	GIRK1/4 IC <sub>50</sub> (µM)
Compuesto del Ejemplo 8	0,40	0,93
Compuesto del Ejemplo 10	0,58	3,6
Compuesto del Ejemplo 14	0,58	0,72
Compuesto del Ejemplo 19	0,54	1,4
Compuesto del Ejemplo 23	0,18	0,25
Compuesto del Ejemplo 31	1,30	2,90
Compuesto del Ejemplo 45	0,69	2,15
Compuesto del Ejemplo 50	0,25	0,46
Compuesto del Ejemplo 51	0,21	1,5
Compuesto del Ejemplo 54	0,28	0,97
Compuesto del Ejemplo 63	0,24	0,92
Compuesto del Ejemplo 68	0,38	5,1
Compuesto del Ejemplo 85	0,15	0,15
Compuesto del Ejemplo 125	0,19	0,091
Compuesto del Ejemplo 132	0,27	0,27
Compuesto del Ejemplo 200	0,29	0,59
Compuesto del Ejemplo 229	0,16	0,69
Compuesto del Ejemplo 242	0,18	0,22
Compuesto del Ejemplo 380	0,16	0,49
Compuesto del Ejemplo 395	0,19	0,33
Compuesto del Ejemplo 398	0,22	0,49
Compuesto del Ejemplo 417	0,18	0,98
Compuesto del Ejemplo 464	0,44	3,20
Compuesto del Ejemplo 551	0,39	5,20
Compuesto del Ejemplo 568	0,42	0,05
Compuesto del Ejemplo 573	0,33	1,50
Compuesto del Ejemplo 575	0,44	0,50
Compuesto del Ejemplo 590	0,46	2,40
Compuesto del Ejemplo 595	0,50	0,79
Compuesto del Ejemplo 611	0,31	0,37
Compuesto del Ejemplo 628	0,98	2,50
Compuesto del Ejemplo 629	0,76	0,17
Compuesto del Ejemplo 633	1,10	8,40
Compuesto del Ejemplo 634	0,36	0,49

20 **Listado de secuencias**

<110> OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD,

<120> COMPUESTO DE BENZODIACEPINA Y COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA

25 <130> P09-01

<150> JP 2008-041296<151> 2008-2-22

<150> JP 2008-227368<151> 2008-9-4



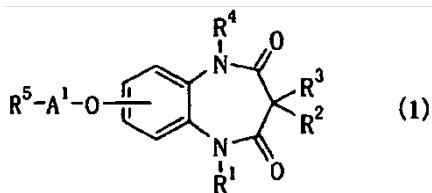
<160> 9  
 <170> PatentIn versión 3.3  
 5 <210> 1  
 <211> 25  
 <212> ADN  
 <213> secuencia artificial  
 10 <220>  
 <223> Cebador  
 <400> 1  
 15 atgtctgcac tccgaaggaa atttg 25  
 <210> 2  
 <211> 22  
 20 <212> ADN  
 <213> secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Cebador  
 25 <400> 2  
 ttatgtgaag cgatcagagt tc 22  
 30 <210> 3  
 <211> 33  
 <212> ADN  
 <213> secuencia artificial  
 35 <220>  
 <223> Cebador  
 <400> 3  
 40 gcagggtacc ccttcgtatt atgtctgcac tcc 33  
 <210> 4  
 <211> 19  
 <212> ADN  
 45 <213> secuencia artificial  
 <220>  
 <223> Cebador  
 50 <400> 4  
 ggtgtctgcc gagattga 19  
 <210> 5  
 55 <211> 20  
 <212> ADN  
 <213> secuencia artificial  
 <220>  
 60 <223> Cebador  
 <400> 5  
 65 ccgagtgtag gcgatcaccc 20  
 <210> 6

# ES 2 494 366 T3

	<211> 24	
	<212> ADN	
	<213> secuencia artificial	
5	<220>	
	<223> Cebador	
	<400> 6	
10	atggctggcg attctaggaa tgcc	24
	<210> 7	
	<211> 23	
	<212> ADN	
15	<213> secuencia artificial	
	<220>	
	<223> Cebador	
20	<400> 7	
	tctcaccgag cccctggcct ccc	23
	<210> 8	
25	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> secuencia artificial	
	<220>	
30	<223> Cebador	
	<400> 8	
	aaccaggaca tggagattgg	20
35	<210> 9	
	<211> 20	
	<212> ADN	
	<213> secuencia artificial	
40	<220>	
	<223> Cebador	
	<400> 9	
45	gagaacagga aagcggacac	20

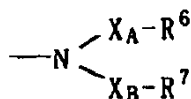
## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de benzodiazepina representado por la fórmula general (1):



o una sal del mismo,

en el que  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son, cada uno independientemente, hidrógeno o alquilo  $C_{1-6}$ ;  $R^2$  y  $R^3$  puede encontrarse unidos para formar un alquilenos- $C_{1-6}$ ;  $A^1$  es alquilenos  $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con uno o más hidroxilo; y  $R^5$  es un grupo representado por:



en el que  $R^6$  y  $R^7$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo  $C_{1-6}$ , cicloalquilo- $C_{3-6}$ , arilo o grupo heterocíclico;  $X_A$  y  $X_B$ , son cada uno independientemente, un enlace, alquilenos  $C_{1-6}$ , alquilenos inferior,  $-CO-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-SO_2$ -alquilenos- $C_{1-6}$ ,  $-CO$ -alquilenos- $C_{1-6}$ ,  $-CO$ -alquilenos inferior, alquilenos- $C_{1-6}$ -N(alquilo- $C_{1-6}$ )- $CO$ -alquilenos- $C_{1-6}$ , alquilenos- $C_{1-6}$ -N(alquilo- $C_{1-6}$ )-, alquilenos- $C_{1-6}$ -N(alquilo- $C_{1-6}$ )- $CO-$  o alquilenos- $C_{1-6}$ -O-.

2. Compuesto de benzodiazepina representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 1,

en el que  $R^6$  y  $R^7$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo- $C_{1-6}$ , cicloalquilo- $C_{3-6}$ , arilo o grupo heterocíclico monocíclico o policíclico saturado o insaturado que contiene por lo menos un heteroátomo seleccionado de entre oxígeno, azufre y nitrógeno.

3. Compuesto de benzodiazepina representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 2, en el que  $R^6$  y  $R^7$  son, cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo- $C_{1-6}$ , cicloalquilo- $C_{3-6}$ , fenilo, naftilo, furilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, pirrolilo, triazolilo, 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, benzotienilo, bencimidazolilo, 2,3-dihidrobenzo[b]furilo, benzofurilo, indazolilo, furo[2,3-c]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, tieno[2,3-b]piridilo, benzo[1,3]dioxolilo, bencisoxazolilo, pirazolo[2,3-a]piridilo, indolizínilo, 2,3-dihidroindolilo, isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1H-isoquinolilo, carbostirilo, 3,4-dihidrocarbostirilo, quinolilo, cromanilo, 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, 3,4-dihidro-1H-isoquinolilo, naftiridinilo, 1,4-benzodioxanilo, cinolinilo, quinoxalinilo, o 2,3-dihidrobenz-1,4-oxazinilo, cada uno de los cuales se encuentra sustituido opcionalmente.

4. Compuesto de benzodiazepina representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 3,

en el que  $R^6$  y  $R^7$  son, cada uno, uno de los (1) a (52) siguientes:

- (1) hidrógeno,
- (2) alquilo- $C_{1-6}$ ,
- (3) cicloalquilo- $C_{3-6}$ ,
- (4) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en (4-1) a (4-25):

- (4-1) ciano,
- (4-2) hidroxilo,
- (4-3) halógeno,
- (4-4) alquilo- $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, imidazolilo y morfolinilo,
- (4-5) alcoxi- $C_{1-6}$  sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en amino y alquilamino- $C_{1-6}$ ,
- (4-6) piridilo,

- (4-7) tienilo,  
 (4-8) piperazinilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C<sub>1-6</sub>,  
 (4-9) fenilo,  
 (4-10) pirazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C<sub>1-6</sub>,  
 5 (4-11) pirimidinilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C<sub>1-6</sub>,  
 (4-12) piperidilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C<sub>1-6</sub>,  
 (4-13) furilo,  
 (4-14) carboxi,  
 (4-15) alcoxycarbonilo inferior,  
 10 (4-16) amino sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que  
 consiste en alcanilo-C<sub>1-6</sub> y alquilsulfonilo-C<sub>1-6</sub>,  
 (4-17) alquiltio-C<sub>1-6</sub>,  
 (4-18) triazolilo,  
 (4-19) imidazolilo,  
 15 (4-20) pirrolidinilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos,  
 (4-21) alquilsulfonilo-C<sub>1-6</sub>,  
 (4-22) alquilendioxi-C<sub>1-4</sub> sustituido opcionalmente con uno o más halógenos,  
 (4-23) nitro,  
 (4-24) oxazolilo, y  
 20 (4-25) tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos C<sub>1-6</sub>,
- (5) naftilo,  
 (6) furilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en  
 25 alquilo-C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con halógeno, carboxi, sulfuro, piridilo, alcoxycarbonilo inferior y fenilo,  
 (7) tienilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en  
 alquilo-C<sub>1-6</sub>, alquilendioxi-C<sub>1-4</sub>, carboxi, halógeno, piridilo, alcoxi-C<sub>1-6</sub>, alcoxycarbonilo-C<sub>1-6</sub>, oxazolilo y furilo,  
 (8) imidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que  
 consiste en fenilo, alquilo-C<sub>1-6</sub> y halógeno,  
 (9) pirazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste  
 30 en alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con halógeno, halógeno, fenilo sustituido opcionalmente con alcoxi-C<sub>1-6</sub>,  
 furilo y tienilo,  
 (10) oxazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que  
 consiste en alquilo-C<sub>1-6</sub> y fenilo,  
 (11) isoxazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que  
 35 consiste en fenilo, alquilo-C<sub>1-6</sub>, tienilo y furilo,  
 (12) tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste  
 en alquilo-C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con alcoxi-C<sub>1-6</sub>, fenilo y alcanilamino-C<sub>1-6</sub>,  
 (13) pirrolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste  
 en alquilo-C<sub>1-6</sub> y alcoxycarbonilo-C<sub>1-6</sub>,  
 40 (14) triazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C<sub>1-6</sub>,  
 (15) piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste  
 en alquilo-C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con halógeno, oxo, hidroxilo, alcoxi-C<sub>1-6</sub>, halógeno, pirrolidinilo, morfolinilo  
 y tienilo,  
 (16) pirimidinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que  
 45 consiste en alquilo-C<sub>1-6</sub> y fenilo,  
 (17) piridazinilo,  
 (18) pirazinilo,  
 (19) imidazo[2,1-b]tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos,  
 (20) tieno[2,3-b]pirazinilo,  
 50 (21) 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más fenilos,  
 (22) benzotiazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C<sub>1-6</sub>,  
 (23) indolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste  
 en alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcanilo-C<sub>1-6</sub> y halógeno,  
 (24) imidazo[1,2-a]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C<sub>1-6</sub>,  
 55 (25) benzotienilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C<sub>1-6</sub>,  
 (26) bencimidazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C<sub>1-6</sub>,  
 (27) 2,3-dihidrobenzo[b]furilo,  
 (28) benzofurilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos,  
 (29) indazolilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C<sub>1-6</sub>,  
 60 (30) furo[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que  
 consiste en oxo y alquilo-C<sub>1-6</sub>,  
 (31) furo[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que  
 consiste en oxo, alquilo-C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con halógeno, halógeno, furilo, piridilo y fenilo sustituido  
 opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en amino y alcoxi-C<sub>1-6</sub>,  
 65 (32) tieno[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo  
 que consiste en grupo oxo y alquilo-C<sub>1-6</sub>,

- (33) tieno[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo y alquilo-C<sub>1-6</sub>,
- (34) tieno[2,3-b]piridilo,
- 5 (35) benzo[1,3]dioxolilo sustituido opcionalmente con uno o más halógenos,
- (36) bencisoxazolilo,
- (37) pirazolo[2,3-a]piridilo,
- (38) indolizínilo,
- (39) 2,3-dihidroindolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo, alquilo-C<sub>1-6</sub> y alcanilo-C<sub>1-6</sub>,
- 10 (40) isoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-6</sub>, halógeno y oxo,
- (41) 1,2,3,4-tetrahidro-1H-isoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos,
- (42) carbostirilo sustituido opcionalmente con uno o más alcoxi-C<sub>1-6</sub>,
- (43) 3,4-dihidrocabostirilo sustituido opcionalmente con uno o más alcoxi-C<sub>1-6</sub>,
- 15 (44) quinolilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en amino sustituido opcionalmente con uno o dos alquilo-C<sub>1-6</sub>, alcoxi-C<sub>1-6</sub>, alquilo-C<sub>1-6</sub> y oxo,
- (45) cromanilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C<sub>1-6</sub>,
- (46) 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos,
- (47) 3,4-dihidro-1H-isoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos,
- 20 (48) naftiridinilo,
- (49) 1,4-benzodioxanilo,
- (50) cinolinilo,
- (51) quinoxalinilo, o
- (52) 2,3-dihidrobenc-1,4-oxazinilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1-6</sub> y oxo.
- 25

5. Compuesto de benzodiazepina representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 4,

30 en el que R<sup>6</sup> y R<sup>7</sup> son, cada uno, uno de los (4a), (6a), (7a), (15a), (30a), (31a), (32a), (33a), (40a) y (44a) siguientes:

(4a) fenilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en (4a-1), (4a-4) y (4a-6):

- 35 (4a-1) ciano,
- (4a-4) alquilo-C<sub>1-6</sub> sustituido opcionalmente con uno o más halógenos, y
- (4a-6) piridilo,

- (6a) furilo,
- 40 (7a) tienilo,
- (15a) piridilo sustituido opcionalmente con uno o más alquilos-C<sub>1-6</sub>,
- (30a) furo[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos,
- (31a) furo[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en oxo y alquilo-C<sub>1-6</sub>,
- 45 (32a) tieno[2,3-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos,
- (33a) tieno[3,2-c]piridilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos,
- (40a) isoquinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos, y
- (44a) quinolilo sustituido opcionalmente con uno o más oxos.

50 6. Compuesto de benzodiazepina representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 4, que se selecciona de entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:

- 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- 55 3,3,5-trimetil-1-propil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- 1,5-dietil-3,3-dimetil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- 1,3,3,5-tetrametil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- 60 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi]-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]piridín-4-ilmetilamino)propoxi]-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,
- N-metil-N-(2-{piridín-4-ilmetil-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benczo[b][1,4]diazepín-7-iloxi)propil]amino)etil)benzamida,
- 65 1,3,3,5-tetrametil-7-{3-[(2-metilbencil)-(2-piridín-3-iletíl)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenczo[b][1,4]diazepín-2,4-diona,

- 1,3,3,5-tetrametil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)-(quinolín-4-ilmetil)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(3-metilpiridín-4-ilmetil)-(2-piridín-3-iletíl)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 5 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{[2-(2-oxo-2H-quinolín-1-il)etil]piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-3-{[2-(7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)etil]piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 4-({[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino}metil)benzonitrilo,  
 10 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]tiofén-3-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-7-(3-{furán-2-ilmetil-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino}propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 15 7-{3-[bencil-(2-piridín-3-iletíl)amino]propoxi}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepina-2,4-diona,  
 3-({[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-[2-piridín-3-iletíl]amino}metil)benzonitrilo,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-piridín-3-ilbencil)-(2-piridín-3-iletíl)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 20 4-({[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino}metil)benzonitrilo,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-3-{[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]-(4-trifluorometilbencil)amino}propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{(2-metilbencil)-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 25 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]tiofén-2-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 30 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-3-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-3-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-(4-metilpiridín-3-ilmetil)amino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 35 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{(2-metilpiridín-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{(4-metilpiridín-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 40 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{(2-metilpiridín-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-(2-propilpiridín-3-ilmetil)amino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-N-(2-piridín-3-iletíl)bencenosulfonamida,  
 45 7-((3-{(2,6-dimetilpiridín-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino}propoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-N-(2-piridín-3-iletíl)benzamida,  
 50 N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]bencenosulfonamida,  
 y una sal de cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente.

7. Compuesto de benzodiazepina representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo según la reivindicación 4, que se selecciona de entre el grupo que consiste en los compuestos siguientes:

- trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 trihidrocloruro de 3,3,5-trimetil-1-propil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 60 trihidrocloruro de 1,5-dietil-3,3-dimetil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 trihidrocloruro de 1,3,3,5-tetrametil-7-{3-[(2-piridín-3-iletíl)piridín-4-ilmetilamino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 65 dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]piridín-4-ilmetilamino}propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,

dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 dihidrocloruro de N-metil-N-(2-{piridín-4-ilmetil-[3-(1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]amino}etil)benzamida,  
 5 dihidrocloruro de 1,3,3,5-tetrametil-7-{3-[(2-metilbencil)-(2-piridín-3-ilet)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 trihidrocloruro de 1,3,3,5-tetrametil-7-{3-[(2-piridín-3-ilet)-(quinolín-4-ilmetil)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 trihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(3-metilpiridín-4-ilmetil)-(2-piridín-3-ilet)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 10 dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[[2-(2-oxo-2H-quinolín-1-il)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[[2-(7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridín-6-il)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 15 4-(((3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil)-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino}metil)benzonitrilo,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]tiofén-3-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 20 1-etil-7-(3-{furán-2-ilmetil-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]amino}propoxi)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 7-{3-[bencil-(2-piridín-3-ilet)amino]propoxi}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 3-[[[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-[2-(piridín-3-ilet)amino]metil]benzonitrilo,  
 25 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-piridín-3-ilbencil)-(2-piridín-3-ilet)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 4-(((3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil)-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino}metil)benzonitrilo,  
 30 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]-[4-trifluorometilbencil)amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-metilbencil)-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]amino]propoxi}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridín-6-il)etil]tiofén-2-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-4-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 35 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-3-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridín-5-il)etil]piridín-3-ilmetilamino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 40 1-etil-3,3,5-trimetil-7-3-[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-[4-metilpiridín-3-ilmetil)amino]propoxi]-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[(2-metilpiridín-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 45 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[(4-metilpiridín-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 dihidrocloruro de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]-[2-propilpiridín-3-ilmetil)amino]propoxi)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 50 hidrocloreuro de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-N-(2-piridín-3-ilet)il)benzenosulfonamida,  
 dihidrocloruro de 7-((3-((2,6-dimetilpiridín-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridín-5-il)etil]amino)propoxi)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diacepín-2,4-diona,  
 hidrocloreuro de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-N-(2-piridín-3-ilet)il)benzamida, y  
 55 N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diacepín-7-iloxi)propil]-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolín-2-il)etil]benzenosulfonamida.

8. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de benzodiazepina representado por la fórmula (1) o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 y un vehículo farmacológicamente aceptable.

9. Compuesto de benzodiazepina representado por la fórmula (1) o una sal del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la utilización en la prevención o el tratamiento de la arritmia.