

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 545 666**

51 Int. Cl.:

C07D 243/14	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
A61K 31/5513	(2006.01)	C07D 413/06	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)		
C07D 401/04	(2006.01)		
C07D 401/06	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 403/04	(2006.01)		
C07D 405/06	(2006.01)		
C07D 405/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2004 E 04715097 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.05.2015 EP 1606268**

54 Título: **5,10-Dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona como inhibidores de quinasa**

30 Prioridad:

27.02.2003 US 375412
25.02.2004 US 785120

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.09.2015

73 Titular/es:

ABBVIE INC. (100.0%)
1 North Waukegan Road
North Chicago, IL 60064, US

72 Inventor/es:

HASVOLD, LISA A.;
HEXAMER, LAURA;
LI, GAOQUAN;
LIN, NAN-HORNG;
SHAM, HING;
SOWIN, TOM;
SULLIVAN, GERARD M.;
WANG, LE y
XIA, PING XIA

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 545 666 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

5,10-Dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona como inhibidores de quinasa

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a heterociclos tricíclicos sustituidos que son útiles para inhibir las proteína quinasa, a métodos para preparar los compuestos y a composiciones que contienen los compuestos.

10 **Antecedentes de la invención**

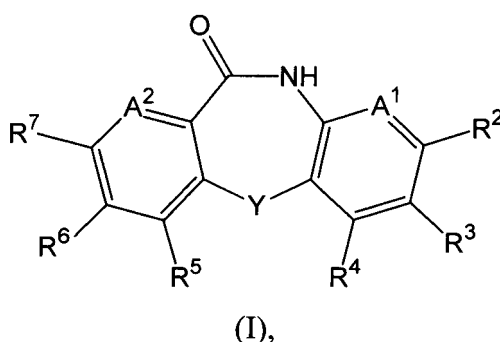
Se ha demostrado claramente que las proteína quinasa son importantes en el avanza de muchas afecciones que están inducidas por la proliferación inadecuada de células. Habitualmente se encuentra que estas quinasa están reguladas positivamente en muchos estados hiperproliferativos, tales como cáncer. Estas quinasa pueden ser importantes en la señalización celular, donde su activación inadecuada induce la proliferación celular (por ejemplo, EGFR, ERBB2, VEGFR, FGFR, PDGFR, c-Met, IGF-1R, RET, TIE2). Como alternativa, pueden estar implicadas en la transducción de señal dentro de células (por ejemplo, c-Src, PKC, Akt, PKA, c-Abl, PDK-1). Con frecuencia estos genes de transducción de señal son proto-oncogenes reconocidos. Muchas de estas quinasa controlan el avance del ciclo celular próximo a la transición de G1-S (por ejemplo, Cdk2, Cdk4), en la transición de G2-M (por ejemplo, Weel, Mytl, Chk1, Cdc2) o en el punto de control de la mitosis (Plk, Auroral o 2, Bubl o 3). Adicionalmente, las quinasa están íntimamente unidas a la respuesta al daño al ADN (por ejemplo, ATM, ATR, Chk1, Chk2). La desregulación de estas funciones celulares: señalización celular, transducción de señal, control del ciclo celular y reparación de ADN, son todo marcas distintivas de enfermedades hiperproliferativas, en particular cáncer. Por tanto es probable que la modulación farmacológica de una o más quinasa sea útil en la ralentización o detención del avance de la enfermedad, en estas enfermedades.

Como técnica antecedente, Cohen, V.I. et al, J. Heterciclic Chem. Vol. 35, 675-686 (1998), que está relacionado con la síntesis de algunas piridobenzodiazepinonas y dibenzodiazepinonas sustituidas, desvela el compuesto el compuesto 3-fluoro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina. El documento WO 95/17400 desvela 3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina como un intermedio. El documento WO 00/59901 se refiere a 1,4-dihidroindeno[1,2-c]pirazoles sustituidos como inhibidores de tirosina quinasa que pueden usarse en el tratamiento del cáncer. El documento WO 00/64900 desvela pirazolobenzodiazepinas como inhibidores de quinasa dependientes de ciclina, que pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer. El documento EP-A-9 679 641 desvela derivados de éster sulfónico y sulfonamida heterocíclica tricíclica que tienen actividad antitumoral.

35 **Sumario de la invención**

El alcance de la invención, así como realizaciones adicionales, se definen mediante las reivindicaciones adjuntas. En su realización principal, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)

40



o una sal terapéuticamente del mismo, donde

45 (a)

A¹ es CH;

A² es CH;

50 R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilcarbonilalquilo, amino, aminoalcoxi, aminoalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilo, arilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterocicilalcoxi, heterocicilalquilo, heterocicilcarbonilalquilo, heterociciloxialquilo, hidroxil, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, nitro, nitroalquilo y -(CR⁹R¹⁰)_mC(O)NR¹¹R¹²;

55 R³, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;

R^6 se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, halo, heterociclilo y $-XR^{13}$;

R^7 es hidrógeno;

R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, aminoalquilo e hidroxialquilo; o

5 R^9 y R^{10} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo;

R^{11} y R^{12} se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alquilo, amino, aminoalquilo, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxialquilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo y (NR^cR^d) carbonilalquilo; o

10 R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en azetidino, diazepano, imidazolidino, morfolino, piperazino, piperidino, pirrolidino y tiomorfolino, que pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxycarbonilo, alqueno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, carboxi, carboxialquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo y (NR^cR^d) carbonilo;

15 R^{13} se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo y heterociclilo;

X se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-NR^{14}$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-(CH_2)_n-$, $-C(O)NR^{14}$, $-NR^{14}C(O)-$, $-SO_2NR^{14}$, $-NR^{14}SO_2$, $-O(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mO-$, $-CH=CH-$, y $-C\equiv C-$; donde R^{14} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, aminoalquilo e hidroxialquilo;

Y es NH;

20 m es 0-3; y

n es 1-3;

o donde

(b)

25

A^1 es CH;

A^2 es CH;

Y es NH;

R^4 , R^5 y R^7 son cada uno hidrógeno;

30 R^6 es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalqueno, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, ciano, halo, haloalqueno, hidroxi, nitro, NH_2SO_2- , o NH_2CO- ; y también

35 (i) R^2 es hidrógeno y R^3 es $-(CR^9R^{10})C(O)NHR^{12}$ donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, aminoalquilo, e hidroxialquilo, o R^9 y R^{10} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo y R^{12} es fenilo opcionalmente sustituido con grupo 1 morfolino;

(ii) R^2 es hidrógeno y R^3 es hidroxialquilo;

(iii) R^2 es hidrógeno y R^3 es alcoxi;

40 (iv) R^2 y R^3 son independientemente $-(CR^9R^{10})C(O)NHR^{12}$ donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, aminoalquilo, e hidroxialquilo, o R^9 y R^{10} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo y R^{12} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 grupo morfolino;

(v) R^2 y R^3 son independientemente hidroxialquilo; o

45 (vi) R^2 y R^3 son independientemente alcoxi;

donde

50 alquilo es un alquilo C_1-C_{10} ;

alqueno es un alqueno C_2-C_6 ;

alcoxi es un alcoxi C_1-C_{10} ;

arilo es un grupo fenilo, o un sistema de anillo condensado, bicíclico o tricíclico, donde uno o más de los anillos condensados es un grupo fenilo, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi,

55 alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalqueno, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, un grupo arilo secundario, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, formilo, halo, haloalcoxi, haloalqueno, haloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxi, hidroxialquilo, nitro, (NR^cR^d) alquilo, y oxo, donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxi, nitro y oxo;

60 heterociclilo se selecciona entre un anillo de cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el anillo de cinco miembros tiene de cero a dos dobles enlaces y los anillos de seis y siete miembros tienen de cero a tres dobles enlaces;

65

5 grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está condensado con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico, un grupo heterociclilo monocíclico; y grupos tricíclicos en los que un sistema bicíclico está condensado con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico, un grupo heterociclilo monocíclico; donde el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, halo un segundo grupo heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo, y oxo, donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el segundo grupo heterociclilo y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, metilendioxi, nitro y oxo;

10 cicloalquilo es un sistema de anillo hidrocarburo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de tres a doce átomos de carbono, donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo, (NR^cR^d) carbonilo, un grupo arilo secundario, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, halo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, y oxo, donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro, y oxo;

15 cicloalqueno es un sistema de anillo no aromático cíclico o bicíclico que tiene de tres a diez átomos de carbono y de uno a tres anillos, donde cada anillo de cinco miembros tiene un doble enlace, cada anillo de seis miembros tiene uno o dos dobles enlaces, cada anillo de siete y ocho miembros tiene de uno a tres dobles enlaces, y cada anillo de nueve a diez miembros tiene de uno a cuatro dobles enlaces;

20 amino se refiere a $-NR^aR^b$, donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilsulfonilo, heterociclilo, heterocicilalquilcarbonilo, heterocicilalquilsulfonilo, heterocicililcarbonilo, heterocicililsulfonilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo, (NR^cR^d) alquilcarbonilo, (NR^cR^d) alquilsulfonilo, (NR^cR^d) carbonilo, (NR^cR^d) carbonilalquilo, y (NR^cR^d) carbonilalquilcarbonilo, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, un grupo arilo secundario, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, halo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, nitro, y oxo, donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro y oxo; y R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilsulfonilo, heterocicililcarbonilo o formilo;

30 con la condición de que se excluyan 3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina y 3-fluoro-11-oxo-10,11-di- hidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

50 A^1 es CR^1 ;
 A^2 es CR^8 ;
 Y es NR^{15} ;
 $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8$ y R^{15} son hidrógeno; y
 R^6 es como se define en la fórmula (I).

55 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

60 A^1 es CR^1 ;
 A^2 es CR^8 ;
 Y es NR^{15} ;
 $R^1, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8$ y R^{15} son hidrógeno;
 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxicarbonilo y alcoxicarbonilalquilo; y
 R^6 es como se define en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

65 A^1 es CR^1 ;

A^2 es CR^8 ;
 Y es NR^{15} ;
 $R^1, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8$ y R^{15} son hidrógeno;
 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en amino y arilo; y
 R^6 es como se define en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

A^1 es CR^1 ;
 A^2 es CR^8 ;
 Y es NR^{15} ;
 $R^1, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8$ y R^{15} son hidrógeno;
 R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en carboxi, carboxialquilo, ciano, nitro y heterociclilo; y
 R^6 es como se define en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

A^1 es CR^1 ;
 A^2 es CR^8 ;
 Y es NR^{15} , y
 $R^1, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8$ y R^{15} son hidrógeno;
 R^2 es $-(CR^9R^{10})_mC(O)NR^{11}R^{12}$;
 m es 0;
 uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno y el otro es heterociclilalquilo; y
 R^6 es como se define en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

A^1 es CR^1 ;
 A^2 es CR^8 ;
 Y es NR^{15} , y
 $R^1, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8$ y R^{15} son hidrógeno;
 R^2 es $-(CR^9R^{10})_mC(O)NR^{11}R^{12}$;
 m es 0;
 uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en amino, aminoalquilo, arilalquilo e hidroxialquilo; y
 R^6 es como se define en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

A^1 es CR^1 ;
 A^2 es CR^8 ;
 Y es NR^{15} , y
 $R^1, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8$ y R^{15} son hidrógeno;
 R^2 es $-(CR^9R^{10})_mC(O)NR^{11}R^{12}$;
 m es 0;
 R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en diazapanilo, imidazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, y pirrolidinilo, que puede estar cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxicarbonilo, alqueno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, carboxi, carboxi, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxi e hidroxialquilo; y
 R^6 es como se define en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

A^1 es CR^1 ;
 A^2 es CR^8 ;
 Y es NR^{15} , y
 $R^1, R^3, R^4, R^5, R^7, R^8$ y R^{15} son hidrógeno;
 R^2 es $-(CR^9R^{10})_mC(O)NR^{11}R^{12}$;
 m es 1;
 uno de R^{11} y R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo y el otro es heterociclilalquilo; y
 R^6 es como se define en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 5 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵; y
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es -(CR⁹R¹⁰)_mC(O)NR¹¹R¹²;
 m es 1;
 uno de R¹¹ y R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, y el otro se selecciona entre el
 10 grupo que consiste en alcoialquilo e hidroxialquilo; y
 R⁶ es como se define en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 15 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵; y
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es -(CR⁹R¹⁰)_mC(O)NR¹¹R¹²;
 20 m es 1;
 uno de R¹¹ y R¹² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo y el otro se selecciona entre el
 grupo que consiste en alquilo, aminoalquilo, arilo, arilalquilo y heterociclilo; y
 R⁶ es como se define en la fórmula (I).

25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵; y
 30 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es -(CR⁹R¹⁰)_mC(O)NR¹¹R¹²;
 m es 1;
 R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que
 35 consiste en diazapanilo, imidazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y pirrolidinilo, que pueden estar cada
 uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo
 que consiste en alcoxi, alcóxycarbonilo, alquenilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, carboxi, carboxi, heterociclilo,
 heterociclilalquilo, hidroxí e hidroxialquilo; y
 R⁶ es como se define en la fórmula (I).

40 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde A¹ es CR¹;

- A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 45 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es -(CR⁹R¹⁰)_mC(O)NR¹¹R¹²;
 m es 1; y
 R¹¹ es hidrógeno;
 R¹² es arilo cuando el arilo es fenilo opcionalmente sustituido con 1 grupo morfolinilo; y
 50 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con
 alcóxycarbonilo, alcóxycarbonilalquenilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, ciano, halo, haloalquenilo, hidroxí, nitro,
 NH₂SO₂- o NH₂CO-.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 55 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es -(CR⁹R¹⁰)_mC(O)NR¹¹R¹²;
 60 m es 1; y
 R¹¹ es hidrógeno;
 R¹² es arilo cuando el arilo es fenilo opcionalmente sustituido con 1 grupo morfolinilo; y
 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con
 un grupo heterociclilo.
 65

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 5 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es -(CR⁹R¹⁰)_mC(O)NR¹¹R¹²;
 m es 1; y
 R¹¹ es hidrógeno;
 10 R¹² es arilo cuando el arilo es fenilo opcionalmente sustituido con 1 grupo morfolinilo; y
 R⁶ es heterociclilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 15 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es -(CR⁹R¹⁰)_mC(O)NR¹¹R¹²;
 20 m es 1; y
 R¹¹ es hidrógeno;
 R¹² es arilo cuando el arilo es fenilo opcionalmente sustituido con 1 grupo morfolinilo; y
 R⁶ es heterociclilo donde el heterociclilo es pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo, donde el pirazinilo,
 25 piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre alquilo, -
 NH₂, halo, metoxi o hidroxilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 30 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es hidroxialquilo; y
 35 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con
 alcocarbonilo, alcocarbonilalqueno, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, ciano, halo, haloalqueno, hidroxilo, nitro,
 NH₂SO₂- o NH₂CO-.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 40 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es hidroxialquilo; y
 45 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con
 un grupo heterociclilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 50 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵, y
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es hidroxialquilo; y
 55 R⁶ es heterociclilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 60 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es hidroxialquilo; y
 65 R⁶ es heterociclilo donde el heterociclilo es pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, o pirimidinilo, donde el pirazinilo,
 piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre alquilo, -
 NH₂, halo, metoxi o hidroxilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 5
 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es alcoxi; y
 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con
 10 alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquenilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, ciano, halo, haloalquenilo, hidroxilo, nitro,
 NH₂SO₂- o NH₂CO-.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 15
 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es alcoxi; y
 20 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con
 un grupo heterociclilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 25
 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es alcoxi; y
 30 R⁶ es heterociclilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 35
 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es alcoxi; y
 40 R⁶ es heterociclilo donde el heterociclilo es pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo, donde el pirazinilo,
 piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre alquilo, -
 NH₂, halo, metoxi o hidroxilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 45
 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es arilalcoxi; y
 50 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con
 alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquenilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, ciano, halo, haloalquenilo, hidroxilo, nitro,
 NH₂SO₂- o NH₂CO-.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 55
 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es arilalcoxi; y
 60 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con
 un grupo heterociclilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 65
 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;

Y es NR¹⁵; y
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es arilalcoxi; y
 R⁶ es heterociclilo.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

10 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es arilalcoxi; y
 R⁶ es heterociclilo donde el heterociclilo es pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo, donde el pirazinilo,
 15 piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre alquilo,
 -NH₂, halo, metoxi o hidroxí.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

20 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es ariloxialquilo, donde el arilo es fenilo sustituido con 1 grupo morfolinilo; y
 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con
 25 alcocarbonilo, alcocarbonilalquenilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, ciano, halo, haloalquenilo, hidroxí, nitro,
 NH₂SO₂- o NH₂CO-.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

30 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es ariloxialquilo, donde el arilo es fenilo sustituido con 1 grupo morfolinilo; y
 35 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con
 un grupo heterociclilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

40 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es ariloxialquilo, donde el arilo es fenilo sustituido con 1 grupo morfolinilo; y
 45 R⁶ es heterociclilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

50 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es ariloxialquilo, donde el arilo es fenilo sustituido con 1 grupo morfolinilo; y
 R⁶ es heterociclilo donde el heterociclilo es pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo, donde el pirazinilo,
 55 piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre alquilo, -
 NH₂, halo, metoxi o hidroxí.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

60 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es heterociclioxialquilo; y
 65 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con
 alcocarbonilo, alcocarbonilalquenilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, ciano, halo, haloalquenilo, hidroxí, nitro,

NH₂SO₂⁻ o NH₂CO⁻.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 5 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es heterocicliloxialquilo; y
 10 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con un grupo heterociclilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 15 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es heterocicliloxialquilo; y
 20 R⁶ es heterociclilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 25 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es heterocicliloxialquilo; y
 30 R⁶ es heterociclilo, donde el heterociclilo es pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo, donde el pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre alquilo, -NH₂, halo, metoxi o hidroxí.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 35 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es heterocicliloxialquilo, donde el heterociclilo es piridinilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente
 40 seleccionado entre alquilo, halo o hidroxí; y
 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con alcocarbonilo, alcocarbonilalquenilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, ciano, halo, haloalquenilo, hidroxí, nitro, NH₂SO₂⁻ o NH₂CO⁻.

45 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 50 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es heterocicliloxialquilo, donde el heterociclilo es piridinilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre alquilo, halo o hidroxí; y
 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con un grupo heterociclilo.

55 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 60 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es heterocicliloxialquilo, donde el heterociclilo es piridinilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre alquilo, halo o hidroxí; y
 R⁶ es heterociclilo.

65

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 5
 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es heterocicliloxialquilo, donde el heterociclilo es piridinilo opcionalmente sustituido con 1 sustituyente
 seleccionado entre alquilo, halo o hidroxilo; y
 10 R⁶ es heterociclilo, donde el heterociclilo es pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo, donde el pirazinilo,
 piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo es 1 sustituyente opcionalmente sustituido, seleccionado entre alquilo, -NH₂,
 halo, metoxi o hidroxilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 15
 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es heterociclilalquilo; y
 20 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con
 alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalqueno, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, ciano, halo, haloalqueno, hidroxilo, nitro,
 NH₂SO₂- o NH₂CO-.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 25
 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 30 R² es heterociclilalquilo; y
 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con
 un grupo heterociclilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 35
 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 40 R² es heterociclilalquilo; y
 R⁶ es heterociclilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 45
 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 R² es heterociclilalquilo; y
 50 R⁶ es heterociclilo donde el heterociclilo es pirazinilo, piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo, donde el pirazinilo,
 piridazinilo, piridinilo o pirimidinilo está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado entre alquilo, -
 NH₂, halo, metoxi o hidroxilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

- 55
 A¹ es CR¹;
 A² es CR⁸;
 Y es NR¹⁵;
 R¹, R², R⁴, R⁵, R⁷, R⁸ y R¹⁵ son hidrógeno;
 60 R³ es -(CR⁹R¹⁰)_mC(O)NR¹¹R¹²;
 m es 1; y
 R¹¹ es hidrógeno;
 R¹² es arilo cuando el arilo es fenilo opcionalmente sustituido con 1 grupo morfolinilo; y
 R⁶ es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con
 65 alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalqueno, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, ciano, halo, haloalqueno, hidroxilo, nitro,
 NH₂SO₂- o NH₂CO-.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde A^1 es CR^1 ;

A^2 es CR^8 ;

Y es NR^{15} ;

5 $R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, R^8$ y R^{15} son hidrógeno;

R^3 es hidroxialquilo; y

R^6 es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalqueno, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, ciano, halo, haloalqueno, hidroxilo, nitró, NH_2SO_2- o NH_2CO- .

10

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

A^1 es CR^1 ;

A^2 es CR^8 ;

15 Y es NR^{15} ; y

$R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, R^8$ y R^{15} son hidrógeno;

R^3 es alcoxi;

R^6 es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalqueno, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, ciano, halo, haloalqueno, hidroxilo, nitró, NH_2SO_2- o NH_2CO- .

20

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

A^1 es CR^1 ;

25 A^2 es CR^8 ;

Y es NR^{15} ;

R^1, R^4, R^5, R^7, R^8 y R^{15} son hidrógeno;

R^2 es $-(CR^9R^{10})_mC(O)NR^{11}R^{12}$;

R^3 es $-(CR^9R^{10})_mC(O)NR^{11}R^{12}$;

30 m es 1; y

R^{11} es hidrógeno;

R^{12} es arilo cuando el arilo es fenilo opcionalmente sustituido con 1 grupo morfolinilo; y

R^6 es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalqueno, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, ciano, halo, haloalqueno, hidroxilo, nitró, NH_2SO_2- o NH_2CO- .

35

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

A^1 es CR^1 ;

40 A^2 es CR^8 ;

Y es NR^{15} ;

R^1, R^4, R^5, R^7, R^8 y R^{15} son hidrógeno;

R^2 es hidroxialquilo;

R^3 es hidroxialquilo; y

45 R^6 es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalqueno, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, ciano, halo, haloalqueno, hidroxilo, nitró, NH_2SO_2- o NH_2CO- .

50

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) donde

A^1 es CR^1 ;

A^2 es CR^8 ;

Y es NR^{15} ;

55 R^1, R^4, R^5, R^7, R^8 y R^{15} son hidrógeno;

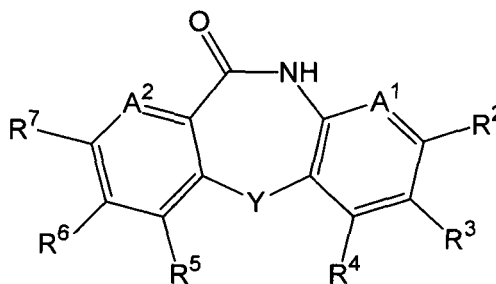
R^2 es alcoxi;

R^3 es alcoxi; y

R^6 es arilo cuando el arilo es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalqueno, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, ciano, halo, haloalqueno, hidroxilo, nitró, NH_2SO_2- o NH_2CO- .

60

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I)



(I),

o una sal terapéuticamente del mismo, en combinación con un vehículo terapéuticamente aceptable, donde

5

(a)

A¹ es CH;

A² es CH;

10 R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquylcarbonilo, alquylcarbonilalquilo, amino, aminoalcoxi, aminoalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilo, arilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquylalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxil, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, nitro, nitroalquilo y $-(CR^9R^{10})_mC(O)NR^{11}R^{12}$;

15

R³, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;

R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, halo, heterociclilo y $-XR^{13}$;

R⁷ es hidrógeno;

20

R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, aminoalquilo e hidroxialquilo; o

R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo;

R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alquilo, amino, aminoalquilo, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquylalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo, y (NR^cR^d) carbonilalquilo; o

25

R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en azetidino, diazepano, imidazolidino, morfolino, piperazino, piperidino, pirrolidino y tiomorfolino, que pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxycarbonilo, alqueno, alquilo, alquylcarbonilo, arilo, carboxi, carboxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo, y (NR^cR^d) carbonilo;

30

R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo y heterociclilo;

X se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-NR^{14}$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-(CH_2)_n-$, $-C(O)NR^{14}$, $-NR^{14}C(O)-$, $-SO_2NR^{14}$, $-NR^{14}SO_2$, $-O(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mO-$, $-CH=CH-$ y $-C\equiv C-$; donde R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, aminoalquilo e hidroxialquilo;

35

Y es NH;

m es 0-3; y

n es 1-3;

o donde

40

(b)

A¹ es CH;

A² es CH;

Y es NH;

45

R⁴, R⁵ y R⁷ son cada uno hidrógeno;

R⁶ es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalqueno, alquylcarbonilo, alquylsulfonilo, ciano, halo, haloalqueno, hidroxil, nitro, NH_2SO_2- , o NH_2CO- ; y también

50

(i) R² es hidrógeno y R³ es $-(CR^9R^{10})C(O)NHR^{12}$, donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, aminoalquilo e hidroxialquilo, o R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo y R¹² es fenilo opcionalmente sustituido con 1 grupo morfolino;

(ii) R² es hidrógeno y R³ es hidroxialquilo;

- (iii) R^2 es hidrógeno y R^3 es alcoxi;
 (iv) R^2 y R^3 son independientemente $-(CR^9R^{10})C(O)NHR^{12}$, donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, aminoalquilo e hidroxialquilo, o R^9 y R^{10} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo y R^{12} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 grupo morfolinilo;
 (v) R^2 y R^3 son independientemente hidroxialquilo; o
 (vi) R^2 y R^3 son independientemente alcoxi;

donde

alquilo es un alquilo C_1-C_{10} ;

alqueno es un alqueno C_2-C_6 ;

alcoxi es un alcoxi C_1-C_{10} ;

arilo es un grupo fenilo, o un sistema de anillo condensado, bicíclico o tricíclico, donde uno o más de los anillos condensados es un grupo fenilo, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalqueno, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, un grupo arilo secundario, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, formilo, halo, haloalcoxi, haloalqueno, haloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, nitro, (NR^cR^d) alquilo y oxo, donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la parte heterocicililo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxil, nitro y oxo;

heterociclilo se selecciona entre un anillo de cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el anillo de cinco miembros tiene de cero a dos dobles enlaces y los anillos de seis y siete miembros tienen de cero a tres dobles enlaces;

grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está condensado con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico, un grupo heterociclilo monocíclico; y grupos tricíclicos en los que un sistema bicíclico está condensado con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico, un grupo heterociclilo monocíclico;

donde el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, halo, un segundo grupo heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, nitro, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo y oxo, donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el segundo grupo heterociclilo y la parte heterocicililo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxil, metilendioxi, nitro, y oxo;

cicloalquilo es un sistema de anillo hidrocarburo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de tres a doce átomos de carbono, donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo, (NR^cR^d) carbonilo, un grupo arilo secundario, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, halo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, nitro y oxo, donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la parte heterocicililo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxil, nitro, y oxo;

cicloalqueno es un sistema de anillo no aromático cíclico o bicíclico que tiene de tres a diez átomos de carbono y de uno a tres anillos, donde cada anillo de cinco miembros tiene un doble enlace, cada anillo de seis miembros tiene uno o dos dobles enlaces, cada anillo de siete y ocho miembros tiene de uno a tres dobles enlaces y cada anillo de nueve a diez miembros tiene de uno a cuatro dobles enlaces;

amino se refiere un $-NR^aR^b$, donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxilquilycarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilycarbonilo, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilycarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilyalquilo, cicloalquilycarbonilo, haloalquilsulfonilo, heterociclilo, heterocicilalquilycarbonilo, heterocicilalquilsulfonilo, heterocicilycarbonilo, heterocicilsulfonilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo, (NR^cR^d) alquilycarbonilo, (NR^cR^d) alquilsulfonilo, (NR^cR^d) carbonilo, (NR^cR^d) carbonilalquilo, y (NR^cR^d) carbonilalquilycarbonilo, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, un grupo arilo secundario, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, halo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxil, nitro y oxo, donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la parte heterocicililo del heterocicilalquilo pueden estar

opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro y oxo; y

5 R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilsulfonilo, heterociclocarbonilo o formilo.

También se desvela en el presente documento un método para inhibir proteína quinasas en un paciente con una necesidad reconocida del tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

10 Además, en el presente documento se desvela un método para tratar el cáncer en un paciente con una necesidad reconocida de tal tratamiento, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo.

15 Descripción detallada de la invención

Como se usa en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados indicados:

20 Como se usa en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el" incluyen referencias en plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

El término "alqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada de dos a seis átomos de carbono que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono.

25 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

El término "alcoxialcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi.

30 El término "alcoxialcoxialcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxialcoxi unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi.

35 El término "alcoxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

El término "alcoxicarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.

40 El término "alcoxicarbonilalqueno", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxicarbonilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.

El término "alcoxicarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxicarbonilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

45 El término "alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo obtenido a partir de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene de uno a diez átomos de carbono.

50 El término "alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.

El término "alquilcarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilcarbonilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

55 El término "alquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo.

60 El término "amino", como se usa en el presente documento, se refiere a $-NR^aR^b$, donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxialquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilsulfonilo, heterociclilo, heterociclicilalquilcarbonilo, heterociclicilalquilsulfonilo, heterociclicarbonilo, heterociclicilsulfonilo, (NR^cR^d) alquilo, (NR^cR^d) alquilcarbonilo, (NR^cR^d) alquilsulfonilo, (NR^cR^d) carbonilo, (NR^cR^d) carbonilalquilo, y (NR^cR^d) carbonilalquilcarbonilo, donde los grupos arilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, un grupo arilo secundario,

65

arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, halo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, nitro y oxo, donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro, y oxo. Los ejemplos representativos de amino incluyen, pero sin limitación, -NH₂, metilamino, dimetilamino, dietilamino, etilmetilamino, (4-aminobutanoil)amino, (3-aminopropanoil)amino, [(2S)-2-amino-4-metilpentanoil]amino, [(2R)-2-amino-4-metilpentanoil]amino, (2-amino-4-metilpentanoil)amino, [(dimetilamino)acetil]amino, [(1-metil-1H-imidazol-5-il)acetil]amino, (1H-imidazol-4-ilacetil)amino, tien-3-ilcarbonilamino, tien-2-ilcarbonilamino, (1H-pirrol-3-ilcarbonil)amino, (1H-pirrol-2-ilcarbonil)amino, [(2,5-dimetil-1H-pirrol-3-il)carbonil]amino, (1,3-tiazol-4-il-carbonil)amino, (1H-pirazol-5-ilcarbonil)amino, (1H-pirazol-4-ilcarbonil)amino, isonicotinoilamino, (3-pirrolidin-1-ilpropanoil)amino, (3-piperidin-1-ilpropanoil)amino, (3-morfolin-4-ilpropanoil)amino, [3-(fenilsulfonil)propanoil]amino, {{{(4-metilfenil)sulfonil}amino}acetil]amino, (piridin-2-ilcarbonil)amino, (piridin-3-ilcarbonil)amino, (piridin-3-ilacetil)amino, [(4-metilpiperazin-1-il)acetil]amino, {(2S)-5-oxopirrolidin-2-il}carbonil]amino, {(2R)-5-oxopirrolidin-2-il}carbonil]amino, [(2-furoilamino)acetil]amino, [(2S)-2-hidroxi-2-feniletanoil]amino, [(2R)-2-hidroxi-2-feniletanoil]amino, [(2-hidroxi-2-feniletanoil)amino, (3-piperidin-1-ilpropanoil)amino, [(3-cloropropil)sulfonil]amino, (bencilsulfonil)amino, [(2,2,2-trifluoroetil)sulfonil] amino, [(1-metil-1H-imidazol-4-il)sulfonil]amino, [(3-morfolin-4-ilpropil)sulfonil]amino, [(3-piperidin-1-ilpropil)sulfonil]amino, [(3-dietilamino)propil]sulfonil]amino, {[3-(dimetilamino)propil]sulfonil} amino, [(clorometil)sulfonil]amino, (4-morfolin-4-ilbenzoi)amino, (tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)amino, *cis* [(4-hidroxiciclohexil)carbonil]amino, y [2-(dimetilamino)etil](metil)amino.

El término "aminoalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi.

El término "aminoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

El término "aminocarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.

El término "aminocarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo aminocarbonilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

El término "aminosulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo.

El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo fenilo, o un sistema de anillo condensado, bicíclico o tricíclico, donde uno o más de los anillos condensados es un grupo fenilo. Los sistemas de anillo condensado bicíclicos se ilustran mediante un grupo fenilo condensado con un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en el presente documento, u otro grupo fenilo. Los sistemas de anillo condensado tricíclicos se ilustran mediante un sistema de anillo condensado bicíclico, condensado con un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en el presente documento, un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en el presente documento, u otro grupo fenilo. Los ejemplos representativos de arilo incluyen, pero sin limitación, antraceno, azuleno, fluoreno, indano, indeno, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo. Los grupos arilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilalqueno, alcoxicarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, un grupo arilo secundario, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, formilo, halo, haloalcoxi, haloalqueno, haloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, (NR^oR^o)alquilo, y oxo, donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro y oxo.

El término "arilalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi.

El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo. La porción alquilo del grupo arilalquilo puede estar sustituida con al menos un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxi e hidroxilo. Los ejemplos representativos de arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencilo, 2-feniletilo, 2-hidroxi-4-fenilbutilo, (2R)-2-hidroxi-4-fenilbutilo y (2S)-2-hidroxi-4-fenilbutilo.

El término "arilalquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilalquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo.

- El término "ariloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.
- 5 El término "ariloxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo ariloxi unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.
- El término "arilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo.
- 10 El término "arilsulfonilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilsulfonilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.
- El término "arilsulfonilalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilsulfonilalquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.
- 15 El término "carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -C(O)-.
- El término "carboxi", como se usa en el presente documento, se refiere a -CO₂H.
- 20 El término "carboxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carboxi unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.
- El término "ciano", como se usa en el presente documento, se refiere a -CN.
- 25 El término "cianoalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo ciano unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.
- El término "cicloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo no aromático, cíclico o bicíclico, que tiene de tres a diez átomos de carbono y de uno a tres anillos, donde cada anillo de cinco miembros tiene un doble enlace, cada anillo de seis miembros tiene uno o dos dobles enlaces, cada anillo de siete y ocho miembros tiene de uno a tres dobles enlaces, y cada anillo de nueve a diez miembros tiene de uno a cuatro dobles enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclohexenilo, octahidronaftalenilo y norbornilenilo.
- 30 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillo hidrocarburo monocíclico saturado, bicíclico o tricíclico que tiene de tres a doce átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclopentilo, biciclo[3.1.1]heptilo y adamantilo. Los grupos cicloalquilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, -NR^cR^d, (NR^cR^d)alquilo, (NR^cR^d)carbonilo, un grupo arilo secundario, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, halo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro y oxo, donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la parte heterocicililo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro y oxo.
- 35 El término "cicloalquilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.
- 40 El término "cicloalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.
- El término "formilo", como se usa en el presente documento, significa un grupo -CHO.
- 50 Los términos "halo" y "halógeno", como se usan en el presente documento, se refieren a F, Cl, Br o I.
- El término "haloalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.
- 60 El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.
- El término "haloalquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo carbonilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.
- 65 El término "haloalquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo haloalquilo unido al

resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo.

El término "heterociclilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un anillo de cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre. El anillo de cinco miembros tiene de cero a dos dobles enlaces y los anillos de seis y siete miembros tienen de cero a tres dobles enlaces. El término "heterociclilo" también incluye grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está condensado con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en el presente documento, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en el presente documento, un grupo heterociclilo monocíclico, como se define en el presente documento; y grupos tricíclicos en los que un sistema bicíclico está condensado con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, como se define en el presente documento, un grupo cicloalquilo monocíclico, como se define en el presente documento, un grupo heterociclilo monocíclico. Los grupos heterociclilo de la presente invención pueden estar unidos al resto molecular precursor a través de un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno en el grupo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, 1H-benzimidazolilo, benzofuranilo, 1,3-benzodioxolbenzotienilo, 1,3-dioxolano, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, oxazolilo, 1,3-oxazolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolopiridinilo, pirrolilo, quinolinilo, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, tiazolilo, tienilo, tiomorfolinilo y similares. Los grupos heterociclilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, halo, un segundo grupo heterociclilo, heterocicliclilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo y oxo, donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el segundo grupo heterociclilo y la parte heterociclilo del heterocicliclilalquilo pueden estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, metilendioxo, nitro y oxo. Los ejemplos representativos de un grupo heterociclilo sustituido incluyen, pero sin limitación, 1,1-dióxido de isotiazolidina, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 6-oxopiridazin-1(6H)-ilo, 3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1-oxoisoquinolin-2(1H)-ilo, 2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-ilo, 3-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano, 2-oxopirrolidin-1-ilo, 2-oxo-1,3-oxazolidin-5-ilo y 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-ilo.

El término "heterocicliclilalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alcoxi.

El término "heterocicliclilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

El término "heterocicliclilalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocicliclilalquilo, unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.

El término "heterocicliclilcarbonilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocicliclilcarbonilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

El término "heterocicliclilalquilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterocicliclilalquilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo.

El término "heterocicliclilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo.

El término "heterociclicliloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular precursor a través de un átomo de oxígeno.

El término "heterociclicliloxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclicliloxi unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

El término "heterocicliclilsulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto molecular precursor a través de un grupo sulfonilo.

El término "hidroxilo", como se usa en el presente documento, se refiere a -OH.

El término "hidroxialquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo hidroxilo. La parte alquilo del grupo hidroxialquilo pueden estar opcionalmente sustituido con un grupo arilo.

El término "hidroxialcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alcoxi sustituido con al menos un grupo hidroxilo. El grupo hidroxialcoxi puede estar opcionalmente sustituido con un grupo $-SO_3H$.

El término "metilendioxi" como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-OCH_2O-$, en el que los átomos de oxígeno del metilendioxi están unidos al resto molecular precursor a través de dos átomos de carbono adyacentes en un grupo fenilo o los átomos de oxígeno del metilendioxi están unidos al mismo átomo de carbono individual en un heterociclo, incluyendo, pero sin limitación, azetidino, piperindino, pirrolidino y azepano.

El término " $-NR^cR^d$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a dos grupos, R^c y R^d , que están adjuntos al resto molecular precursor a través de un átomo de nitrógeno. R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilsulfonilo, heterociclicarbonilo o formilo. Los ejemplos representativos de $-NR^cR^d$ incluyen, pero sin limitación, $-NH_2$, metilamino, acetilamino, dimetilamino y acetilmetilamino.

El término " (NR^cR^d) alquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-NR^cR^d$, como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR^cR^d) alquilo incluyen, pero sin limitación, aminometilo, (metilamino)metilo, 2-(dimetilamino)etilo y (etilmetilamino)carbonilo.

El término " (NR^cR^d) alquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo (NR^cR^d) alquilo, como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR^cR^d) alquilcarbonilo incluyen, pero sin limitación, (4-aminobutanoil)amino, (3-aminopropanoil)amino, [(2S)-2-amino-4-metil-pentanoil]amino, y [(dimetilamino)acetil] amino.

El término " (NR^cR^d) carbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo $-NR^cR^d$, como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento. Los ejemplos representativos de (NR^cR^d) carbonilo incluyen, pero sin limitación, aminocarbonilo, (metilamino)carbonilo, (dimetilamino)carbonilo y (etilmetilamino)carbonilo.

El término " (NR^cR^d) carbonilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo (NR^cR^d) carbonilo, como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo, como se define en el presente documento.

El término " (NR^cR^d) carbonilalquilcarbonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo (NR^cR^d) carbonilalquilo, como se define en el presente documento, adjunto al resto molecular precursor a través de un grupo carbonilo, como se define en el presente documento.

El término "nitro", como se usa en el presente documento, se refiere a $-NO_2$.

El término "nitroalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo nitro unido al resto molecular precursor a través de un grupo alquilo.

El término "oxo", como se usa en el presente documento, se refiere a $(=O)$.

El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento, se refiere a $-SO_2-$.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de sales terapéuticamente aceptables. La expresión "sales terapéuticamente aceptables", como se usa en el presente documento, representa sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente invención que son solubles o dispersables en agua o aceite, que son adecuados para el tratamiento de enfermedades sin toxicidad, irritación ni expuesta alérgica indebidas; que son coherentes con una relación beneficio/riesgo razonable, y que son adecuadas para su uso pretendido. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos o por separado, haciendo reaccionar un grupo amino con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácidos representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilensulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato y undecanoato. También, los grupos amino en los compuestos de la presente invención pueden estar cuaternizados con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácidos clorhídricos, bromhídricos, sulfúricos y fosfóricos, y orgánicos, tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Las sales de adición de bases pueden prepararse durante el aislamiento y purificación finales de los compuestos, haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada, tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoniaco o una amina primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de las sales

terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria, tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, *N,N*-dimetilanilina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilmorfolina, dicitlohexilamina, procaína, dibencilamina, *N,N*-dibencilfenetilamina, 1-efenamina y *N,N'*-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina y piperazina.

Los compuestos de la presente invención también pueden existir en forma de profármacos terapéuticamente aceptables. La expresión "profármaco terapéuticamente aceptable", se refiere a aquellos profármacos que son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de los pacientes sin toxicidad, irritación ni respuesta alérgica excesivas, que están de acuerdo con una relación beneficio/riesgo razonable, y son eficaces para su uso pretendido. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* en compuestos precursores de fórmula (I) por ejemplo, mediante hidrólisis en sangre.

Pueden existir centros asimétricos en los compuestos de la presente invención. Estos centros se designan mediante los símbolos "R" o "S", dependiendo de la configuración de los sustituyentes en torno al átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, o mezclas de las mismas, que poseen la capacidad de inhibir proteína quinasas. Pueden prepararse estereoisómeros individuales de compuestos, sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros quirales o mediante preparación de mezclas de productos enantioméricos, seguido de separación, tal como conversión en una mezcla de diastereómeros, seguido de separación o recristalización, técnicas cromatográficas, o separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de estereoquímica particular están disponibles en el mercado o pueden prepararse o resolverse por técnicas convencionales conocidas en la técnica.

De acuerdo con métodos de tratamiento y composiciones farmacéuticas divulgadas en el presente documento, los compuestos pueden administrarse solos o en combinación con otros agentes anticancerosos. Cuando se usan los compuestos, el nivel de dosis terapéuticamente eficaz específico para cualquier paciente particular dependerá de factores, tales como el trastorno que se está tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto particular usado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el tiempo de administración; la ruta de administración; la tasa de excreción del compuesto empleado; la duración del tratamiento; y los fármacos usados en combinación, o de forma coincidente con el compuesto usado. Los compuestos pueden administrarse por vía oral, parenteral, osmótica (pulverizadores nasales), rectal, vaginal o tópica, en transportadores, adyuvantes, diluyentes o vehículos que contienen formulaciones de dosificación unitaria, o combinaciones de los mismos. El término "parenteral" incluye infusión, así como inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular e intraesternal.

Pueden formularse suspensiones acuosas u oleaginosas administradas parenteralmente de los compuestos con agentes de dispersión, humectantes o de suspensión. La preparación inyectable también puede ser una solución o suspensión inyectable en un diluyente o disolvente. Entre los diluyentes o disolventes aceptables empleados están agua, solución salina, solución de Ringer, tampones, monoglicéridos, diglicéridos, ácidos grasos, tales como ácido oleico y aceites fijos, tales como monoglicéricos o diglicéricos.

El efecto anticanceroso de compuestos administrados parenteralmente puede prolongarse ralentizando su absorción. Una forma de ralentizar la absorción de un compuesto particular es la administración de formulaciones de liberación prolongada inyectables que comprenden suspensiones de formas cristalinas, amorfas u otras insolubles en agua del compuesto. La velocidad de absorción del compuesto depende de su velocidad de disolución que depende, a su vez, de su estado físico. Otra forma de ralentizar la absorción de un compuesto particular es administrar formulaciones de liberación prolongada inyectables que comprenden el compuesto en forma de una solución o suspensión oleaginosa. Otra forma más de ralentizar la absorción de un compuesto particular es la administración de formulaciones de liberación prolongada inyectables que comprenden matrices de microcápsulas del compuesto atrapadas dentro de liposomas, microemulsiones o polímeros biodegradables, tales como poliláctido-poliglicólido, polioctoésteres o polianhidruros. Dependiendo de la relación de fármaco con respecto a polímero y de la composición del polímero, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco.

Los parches transdérmicos también pueden proporcionar una liberación controlada de los compuestos. La velocidad de absorción puede ralentizarse usando membranas de control de la velocidad o atrapando el compuesto dentro de una matriz polimérica o gel. A la inversa, pueden usarse potenciadores de la absorción para aumentar la absorción.

Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En estas formas de dosificación sólidas, el compuesto activo puede comprender opcionalmente diluyentes, tales como sacarosa, lactosa, almidón, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio, polvo de poliamida, lubricantes de fabricación de comprimidos y ayudas a la fabricación de comprimidos, tales como estearato de magnesio o celulosa microcristalina. Las cápsulas, comprimidos y píldoras también pueden comprender agentes tamponantes, y los comprimidos y las píldoras pueden prepararse con recubrimientos entéricos u otros recubrimientos de control de la liberación. Los polvos y nebulizadores también pueden contener excipientes, tales

como talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicato de calcio, polvo de poliamida o mezclas de los mismos. Los nebulizadores pueden contener adicionalmente propulsores, tales como clorofluorohidrocarburos o sustitutos de los mismos.

5 Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, siropes y elixires que comprenden diluyentes inertes, tales como agua. Estas composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

10 Las formas de dosificación tópicas incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, nebulizadores, inhaladores y parches transdermicos. El compuesto se mezcla en condiciones estériles con un vehículo y cualquier conservante o tampón necesario. Estas formas de dosificación también pueden incluir excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.
15 Pueden prepararse supositorios para administración rectal o vaginal, mezclando los compuestos con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao o polietilenglicol, cada uno de los cuales es sólido a una temperatura corriente, pero fluido en el recto o la vagina. También están contempladas como dentro del alcance de la presente invención, formulaciones oftálmicas que comprenden gotas oculares, ungüentos oculares, polvos y soluciones.

20 La dosis diaria total de los compuestos administrada a un hospedador en dosis individuales o divididas puede estar en cantidades de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal o preferentemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Las composiciones de dosificación individual pueden contener estas cantidades o submúltiplos de las mismas para preparar la dosis diaria.

25 Determinación de la actividad biológica

El ensayo enzimático Chk1 se realizó usando proteína de dominio de quinasa Chk1 recombinante que cubre aminoácidos del residuo 1 al 289 y una etiqueta de polihistidina en el extremo C-terminal. El sustrato de péptido cdc25c humano contenía una secuencia de residuo de aminoácido de 204 a 225. La mezcla de reacción contenía 30 25 mM de HEPES a pH 7,4, MgCl₂ 10 mM, Triton X-100 0,08 mM, DTT 0,5 mM, ATP 5 μM, 33P ATP 4 nM, sustrato de péptido cdc25c 5 μM y 6,3 nM de la proteína recombinante Chk1. El vehículo DMSO del compuesto se mantuvo a al 2 % en la reacción final. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, la reacción se detuvo mediante la adición de un volumen final de NaCl 4 M y EDTA 0,1 M, pH 8. Una alícuota de 40 μl de la reacción se añadió a un pocillo en un sistema Flash Plate (NEN Life Science Products, Boston, MA) que contenía 160 μl de solución salina tamponada con fosfato (PBS) sin cloruro de calcio ni cloruro de magnesio, y se incubó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después, la placa se lavó 3 veces en PBS con 0,05 % de Tween-20 y se hizo el recuento en un contador Packard TopCount (Packard BioScience Company, Meriden, CT).

40 Los compuestos de la presente invención inhibieron Chk1 a valores de CI₅₀ entre aproximadamente 0,2 nM y aproximadamente 280 μM. Los compuestos preferidos inhibieron Chk1 a valores de CI₅₀ entre aproximadamente 0,2 nM y aproximadamente 80 nM. Los compuestos más preferidos inhibieron Chk1 a valores de CI₅₀ entre aproximadamente 0,2 nM y aproximadamente 30 nM. Por tanto, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de trastornos que están provocados o agravados por niveles aumentados de proteína quinasa.

45 Los compuestos de la invención, incluyendo, pero sin limitación, los especificados en los ejemplos, poseen la capacidad de inhibir proteína quinasas. Como inhibidores de proteína quinasas, tales compuestos son útiles en el tratamiento de tumores sólidos metastáticos, incluyendo carcinomas de pecho, colon, recto, pulmón, orofaringe, hipofaringe, esofágicos, de estómago, páncreas, hígado, vesícula biliar y conducto biliar, intestino delgado, tracto urinario (incluyendo riñón, vejiga y urotelio), tracto genital femenino (incluyendo cuello del útero, útero y ovarios, así como coriocarcinoma y enfermedad trofoblástica gestacional), tracto genital masculino (incluyendo próstata, vesículas seminales, testículos y tumores de células germinales), glándulas endocrinas (incluyendo las glándulas tiroide, adrenal y pituitaria) y piel, así como hemangiomas, melanomas, sarcomas (incluyendo aquellos que surgen del hueso y tejidos blandos, así como sarcoma de Kaposi) y tumores del cerebro, nervios, ojos y meninges
50 (incluyendo astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neuromas, neuroblastomas, Schwannomas y meningiomas). Tales compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores sólidos que surgen de malignidades hematopoyéticas, tales como leucemias (es decir, cloromas, plasmacitomas y las placas y tumores de micosis fungicidas y linfoma/leucemia de linfocitos T cutáneos) así como en el tratamiento de linfomas (tanto linfomas de Hodgkin como de no Hodgkin). Además, estos compuestos pueden ser útiles en la prevención de la metástasis de tumores descritos anteriormente tanto cuando se usan solos como en combinación con radioterapia
60 y/u otros agentes quimioterapéuticos.

Métodos sintéticos

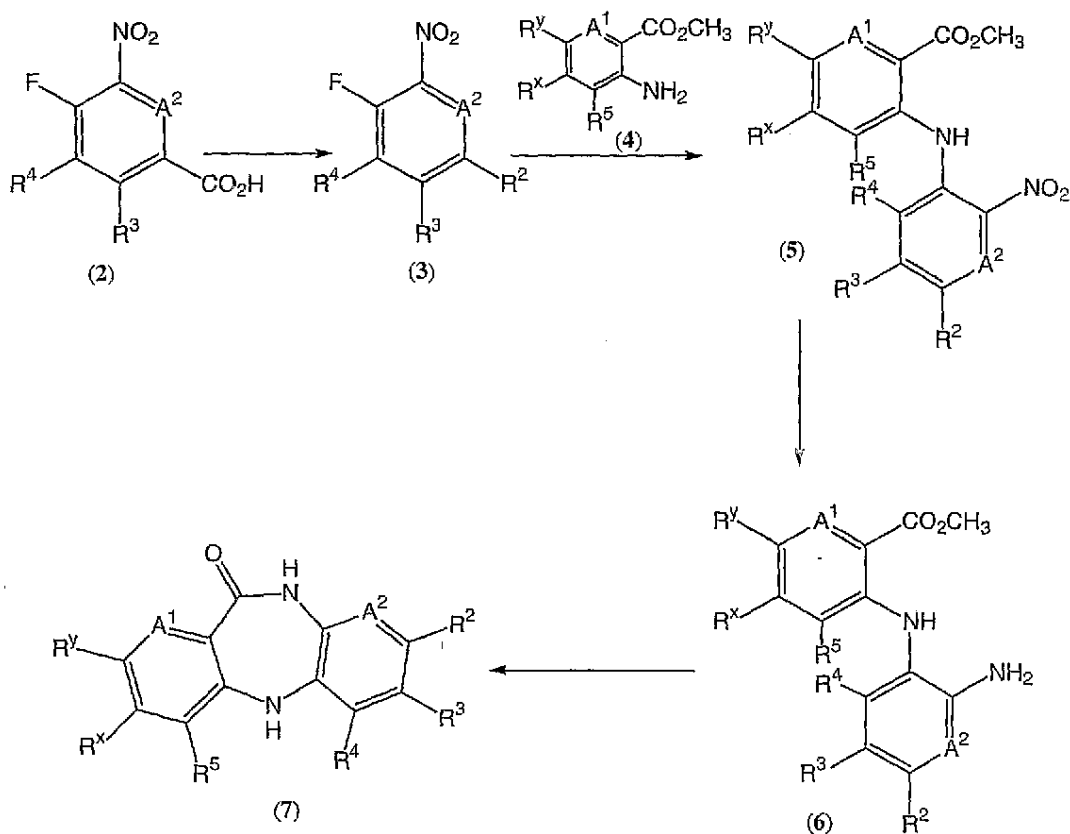
65 Las abreviaturas que se han usado en descripciones del esquema y ejemplos que siguen son: Me para metilo, Et para etilo, LHMS para bis(trimetililil)amida de litio, HATU para Hexafluorofosfato de O-(-7-azabenzotriazol-1-il)-

5 N,N,N',N'-tetrametiluronio, PPh₃ para trifenilfosfina, PCy₃ para triciclohexilfosfina, dba para dibencilidenoacetona, CyMAP para 2-diciclohexil fosfino-2'-(N,N-dimetilsmino)bifenilo, EDC para clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 1,3-diciclohexilcarbodiimida, HOBT para 1-hidroxibenzotriazol, DMSO para dimetilsulfóxido, DME para 1,2-dimetoxietano, THF para tetrahidrofurano, DMF para N,N-dimetilformamida, TFA para ácido trifluoroacético, DPPF para difenilfosfinoferroceno, OAc para acetato, TMS para trimetilsililo, DMA para dimetilacetamida y DIEA para diisopropiletilamina.

10 Los compuestos y procesos de la invención se comprenderán mejor junto con los siguientes esquemas sintéticos que ilustran los métodos mediante los cuales pueden prepararse los compuestos de la invención. Pueden obtenerse materiales de partida de fuentes comerciales o prepararse por métodos bien establecidos en la bibliografía, conocidos para los expertos en la materia. Los grupos A¹, A², X, Y, Z y R¹-R⁷ son como se han definido anteriormente a menos que se indique lo contrario más adelante.

15 Esta invención pretende abarcar compuestos que tienen la fórmula (I) cuando se preparan por procesos sintéticos o por procesos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención por procesos metabólicos incluye los que suceden en el cuerpo de un ser humano o animal (*in vivo*) o procesos que suceden *in vitro*.

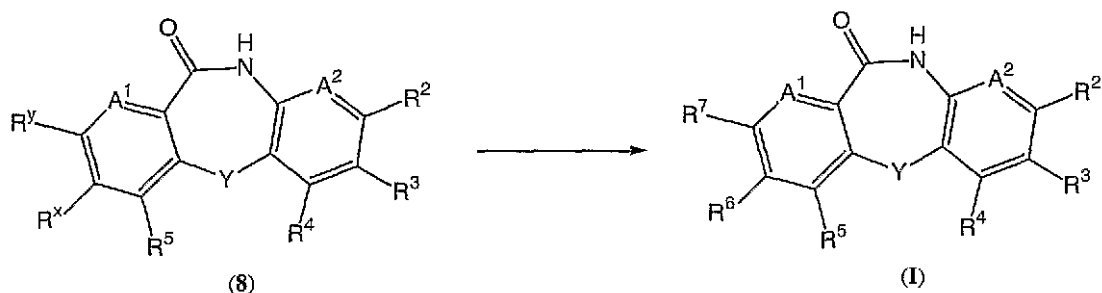
Esquema 1



20 El Esquema 1 muestra la síntesis de compuestos de fórmula (7) (compuestos de fórmula (I) donde Y es NR¹⁵ donde R¹⁵ es H). Los compuestos de fórmula (2) pueden esterificarse usando condiciones conocidas por los expertos en la materia para proporcionar compuestos de fórmula (3), donde R² es alcóxicarbonilo. Como alternativa, los compuestos de fórmula (2) pueden tratarse secuencialmente con cloruro de tionilo, trimetilsilildiazometano, y benzoato de plata (I) en trietilamina para proporcionar compuestos de fórmula (3), donde R² es alcóxicarbonilalquilo. Los compuestos de fórmula (3) pueden tratarse con compuestos de fórmula (4) (donde uno de R^x y R^y es halógeno y el otro es hidrógeno) en presencia de una base, tal como K₂CO₃, Na₂CO₃ o Cs₂CO₃ en un disolvente polar, tal como N,N-dimetilacetamida para proporcionar compuestos de fórmula (5). La reducción del grupo nitro usando condiciones conocidas por los expertos en la materia (por ejemplo, Pt/C en presencia de hidrógeno en un sistema de disolventes alcohólico, tal como etanol y acetato de etilo) proporciona compuestos de fórmula (6) que pueden ciclarse en presencia de un ácido fuerte, tal como HCl concentrado para proporcionar compuestos de fórmula (7).

25

Esquema 2



- La conversión de compuestos de fórmula (8) en compuestos de fórmula (I) se muestra en el Esquema 2. Los compuestos de fórmula (I) donde uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno y el otro es arilo o heterociclilo pueden prepararse
- 5 acoplado compuestos de fórmula (8) donde uno de R^x y R^y es Cl, Br, o I en un reactivo organometálico adecuadamente sustituido (tal como un organoborano o un organoestano) en presencia de un catalizador de paladio (tal como Pd(PPh₃)₄, Pd(PCy₃)₂Cl₂ o Pd₂(dba)₃ con CyMAP) y opcionalmente en presencia de una base (cuando el reactivo organometálico es un organoborano) tal como Cs₂CO₃ o CsF.
- 10 Como alternativa, pueden prepararse compuestos de fórmula (I) donde uno de R⁶ y R⁷ es hidrógeno y el otro es -XR¹³ (donde X es -O- o -NR¹⁴- y R¹³ es arilo o heterociclilo) tratando compuestos de fórmula (8) donde uno de R^x y R^y es Cl, Br, o I con la amina o alcohol adecuadamente sustituido en presencia de una base, tal como Cs₂CO₃ o CsF y un catalizador de paladio, tal como Pd₂(dba)₃ con CyMAP o Pd(PCy₃)₂Cl₂.
- 15 Los compuestos de fórmula (I) donde R² es alcoxicarbonilo o alcoxicarbonilalquilo pueden saponificarse usando condiciones conocidas para el experto en la materia, después hacerse reaccionar con amida adecuadamente sustituida en presencia de un agente de acoplamiento, tal como EDC, DCC, HOBT y mezclas de los mismos, para proporcionar compuestos de fórmula (I), donde R² es aminocarbonilo o aminocarbonilalquilo.
- 20 Los compuestos de fórmula (I), donde R² es Br o Cl pueden acoplarse a un reactivo organometálico adecuadamente sustituido como se ha descrito anteriormente para proporcionar compuestos de fórmula (I), donde R² es arilo o heterociclilo.

Ahora, la presente invención se describirá junto con determinadas realizaciones preferidas que no pretenden limitar su alcance. Por otra parte, la presente invención cubre todas las alternativas, modificaciones y equivalentes según pueden incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones. Por tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones preferidas, ilustrarán la práctica preferida de la presente invención, entendiéndose que los ejemplos son únicamente para propósitos de ilustración de determinadas realizaciones preferidas y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Los compuestos de la invención se nombraron según ACD/ChemSketch versión 5.0 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se dieron nombres coherentes con la nomenclatura ACD.

35 Se preparó 4-cloro-2-yodobenzoato de metilo a partir del ácido carboxílico correspondiente por métodos conocidos para el experto en la materia.

Ejemplo 1

40 3-Cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxilato de metilo

Ejemplo 1A

45 2-[[2-Amino-4-(metoxicarbonil)fenil]amino]-4-clorobenzoato de metilo

Una mezcla de 4-cloro-2-yodobenzoato de metilo (0,593 g, 2 mmol), 3,4-diaminobenzoato de metilo (0,332 g, 2 mmol), cobre (0,126 g, 2 mmol) y K₂CO₃ (0,276 g, 2 mmol) en clorobenceno (40 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). La solución se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 7:3 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 0,453 g (68 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 334 (M+H)⁺, 352 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,21 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (s, 3H).

Ejemplo 1B3-Cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxilato de metilo

5 Una solución del Ejemplo 1A (0,43 g, 1,28 mmol) en HCl al 37 % (20 ml) y metanol (50 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con 1:1 de H₂O/metanol y se secó en un horno de vacío a 65 °C para proporcionar 0,34 g (87 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 303 (M+H)⁺, 320 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55-7,60 (m, 2H), 7,08 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,5, 2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).

10

Ejemplo 28-bromo-3-cloro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona15 **Ejemplo 2A**2-[(4-Bromo-2-nitrofenil)amino]-4-clorobenzoato de metilo

20 Una mezcla de 4-cloro-2-yodobenzoato de metilo (5,93 g, 20 mmol), 4-bromo-2-nitroanilina (4,34 g, 20 mmol), cobre (1,26 g, 20 mmol) y K₂CO₃ (2,76 g, 20 mmol) en clorobenceno (300 ml) se calentó a reflujo durante 2 días, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). La solución se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice 9:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 6,86 g (89 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 386 (M+H)⁺, 403 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 9,1,2,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,5, 2 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

25

Ejemplo 2B30 8-Bromo-3-cloro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Una mezcla del Ejemplo 2A (6,0 g, 15,6 mmol) y SnCl₂·2H₂O (10,54 g, 46,8 mmol) en HCl al 37 % (200 ml) y metanol (300 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La torta de filtro se lavó con 1:1 de H₂O/metanol y se secó en un horno de vacío a 65 °C para proporcionar 4,6 g (91 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 324 (M+H)⁺, 341 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,98 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12-7,16 (m, 2H), 7,05 (d, J = 2 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,4, 2 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 9,1 Hz, 1H).

35

Ejemplo 340 3-cloro-8-nitro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona**Ejemplo 3A**2-[(2-Amino-4-nitrofenil)amino]-4-clorobenzoato de metilo

45

El producto deseado se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por 2-amino-4-nitrofenilamina en el Ejemplo 1A. EM (DCI) m/e 322 (M+H)⁺, 339 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,08 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

50

Ejemplo 3B3-cloro-8-nitro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 3A en el Ejemplo 1B. EM (DCI) m/e 290 (M+H)⁺, 307 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,16 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,84-7,87 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,08-7,11 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H).

60

Ejemplo 43-Cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carbonitrilo**Ejemplo 4A**65 2-[(2-Amino-4-cianofenil)amino]-4-clorobenzoato de metilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por 3,4-diaminobenzonitrilo en el Ejemplo 1A. EM (DCI) m/e 302 (M+H)⁺, 319 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,99 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

5

Ejemplo 4B3-Cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carbonitrilo

10 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1A por el Ejemplo 4A en el Ejemplo 1B. EM (DCI) m/e 290 (M+H)⁺, 307 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H).

15 **Ejemplo 5**3-cloro-8-(trifluorometil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona**Ejemplo 5A**

20

4-Cloro-2-1 [2-nitro-4-(trifluorometil)fenil]amino}benzoato de metilo

25 El producto deseado se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por 2-nitro-4-(trifluorometil)anilina en el Ejemplo 1A. EM (DCI) m/e 375 (M+H)⁺, 392 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,05 (s, 1H), 8,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

Ejemplo 5B30 ácido 2-([2-amino-4-(trifluorometil)fenil]amino)-4-clorobenzoico

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 2A por el Ejemplo 5A en el Ejemplo 2B. EM (DCI) m/e 331 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,29 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 1,9 Hz, 1H).

35

Ejemplo 5C3-Cloro-8-(trifluorometil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

40 Una mezcla del Ejemplo 5B (0,3 g, 0,91 mmol) y TsOH·H₂O (0,35 g, 1,82 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante 20 horas usando una trampa Dean-Stark para retirar agua. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 7:3 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 0,21 g (81 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 45 313 (M+H)⁺, 330 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H).

Ejemplo 650 (3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)acetato de metilo**Ejemplo 6A**(4-amino-3-nitrofenil)acetato de metilo

55

Se añadió ácido nítrico concentrado (10 ml, >69 % puro) a acético anhídrido (100 ml) enfriado a -10 °C. La solución se trató en porciones con *N*-[4-(cianometil)fenil]acetamida (5,0 g, 28,7 mmol) a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de -5 °C. La solución se agitó durante 1 hora mientras se calentaba a temperatura ambiente. La solución se vertió en una mezcla de hielo/agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con Na₂CO₃ al 10 % y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 1:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 4,82 g (77 %) de *N*-[4-(cianometil)-2-nitrofenil]acetamida.

60

65 Una mezcla de *N*-[4-(cianometil)-2-nitrofenil]acetamida (4,8 g), HCl concentrado (100 ml) y agua (300 ml) se calentó a reflujo durante dos días, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a casi sequedad al vacío. El concentrado se trató con metanol (300 ml) y H₂SO₄ concentrado (30 ml), se calentó a reflujo durante una noche y se concentró al

vacío para retirar el metanol. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua, y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con NaHCO₃ saturado y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 7:3 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 4,1 g (89 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 211 (M+H)⁺, 228 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,88 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,39 (s, 2H), 7,30 (dd, J = 8,5, 2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H).

Ejemplo 6B

4-cloro-2-([4-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-nitrofenil]amino)benzoato de metilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-bromo-2-nitroanilina por (4-amino-3-nitrofenil)acetato de metilo en el Ejemplo 2A. EM (DCI) m/e 379 (M+H)⁺, 396 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,84 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,5, Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,81 (s, 2H), 3,65 (s, 3H).

Ejemplo 6C

2-(2-Amino-4-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil]amino)-4-clorobenzoato de metilo

Una mezcla del Ejemplo 6B (0,73 g, 1,93 mmol), Pt al 5 %/C, metanol (15 ml) y acetato de etilo (15 ml) se equipó con un globo de gas de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente. Después de que se completara la captación de hidrógeno, la solución se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 7:3 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 0,64 g (95 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 349 (M+H)⁺, 366 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,69-6,72 (m, 2H), 6,50 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,55 (s, 2H).

Ejemplo 6D

(3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)acetato de metilo

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 5B por el Ejemplo 6C en el Ejemplo 5C. EM (DCI) m/e 317 (M+H)⁺, 334 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91-6,93 (m, 2H), 6,86-6,87 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

Ejemplo 7

8-amino-3-cloro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 7A

2-[(2-Amino-4-nitrofenil)amino]-4-clorobenzoato de metilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por 4-nitro-1,2-bencenodiamina en el Ejemplo 1A.

Ejemplo 7B

4-cloro-2-[(2,4-diaminofenil)amino]benzoato de metilo

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 7A en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 292 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,58 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,89 (dd, J = 8,1,2,5 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,84 (s, 3H).

Ejemplo 7C

8-amino-3-cloro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 5B por el Ejemplo 7B en el Ejemplo 5C. EM (DCI) m/e 259 (M)⁺, 277 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,20-6,21 (m, 2H), 4,81 (s, 2H).

Ejemplo 8

3-cloro-8-hidroxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 **Ejemplo 8A**

2-([4-(benciloxi)-2-nitrofenil]amino)-4-clorobenzoato de metilo

10 El producto deseado se preparó sustituyendo 4-bromo-2-nitroanilina por 4-(benciloxi)-2-nitroanilina en el Ejemplo 2A. EM (DCI) m/e 413 (M+H)⁺. 430 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,36-7,51 (m, 6H), 7,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

15 **Ejemplo 8B**

2-([2-amino-4-(benciloxi)fenil]amino)-4-clorobenzoato de metilo

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 8A en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 383 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,70 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,33-7,46 (m, 5H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,27 (dd, J = 8,5, 2,8 Hz, 1H), 5,04 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

Ejemplo 8C

25 3-cloro-8-hidroxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 5B por el Ejemplo 8B en el Ejemplo 5C. EM (DCI) m/e 260 (M)⁺. 278 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 8,4, 2,5 Hz, 1H).

Ejemplo 9

35 3-bromo-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

40 Una mezcla de ácido 4-bromo-2-clorobenzoico (2,35 g, 10 mmol), 1,2-bencenodiamina (1,08 g, 10 mmol) y cobre (0,63 g, 10 mmol) en clorobenceno (150 ml) se calentó a reflujo durante 48 horas y se filtró. La torta de filtro se lavó varias veces con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 8:2 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 1,20 g (22 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 289 (M+H)⁺. 307 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,92-6,95 (m, 5H).

45 **Ejemplo 10**

3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

50 Una mezcla del Ejemplo 9 (116 mg, 0,4 mmol), 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (150 mg, 0,6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0,02 mmol) y CsF (121 mg, 0,8 mmol) en DME (20 ml) y metanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 1:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 0,108 g (81 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 333 (M+H)⁺, 350 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,15-7,18 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,97-7,02 (m, 5H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 11

60 3-(11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)benzonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por ácido 3-cianofenilborónico en el Ejemplo 10. EM (DCI) m/e 312 (M+H)⁺, 329 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,90-7,02 (m, 4H).

65

Ejemplo 123-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxilato de metilo

5 Una mezcla del Ejemplo 1B (92 mg, 0,3 mmol), 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (112 mg, 0,45 mmol), Pd(PCy₃)₂Cl₂ (11 mg, 0,015 mmol) y CsF (144 mg, 0,9 mmol) en DME (20 ml) y metanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por
 10 cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice 1:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 95 mg (81 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 391 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).

Ejemplo 13

15

ácido 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxílico

Una mezcla del Ejemplo 12 (80 mg, 0,2 mmol) y LiOH (24 ml, 1 mmol) en metanol (10 ml), THF (10 ml) y agua (10 ml) se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó a pH <5 con HCl concentrado. El sólido se recogió por filtración para proporcionar 55 mg del producto deseado. EM (DCI) m/e 377 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,65 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,17-7,20 (m, 2H), 7,04-7,10 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 14

25

3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxoN[3-(1-pirrolidinil)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

30 Una mezcla del Ejemplo 13 (55 mg, 0,15 mmol), 3-pirrolidin-1-ilpropilamina (58 mg, 0,45 mmol), EDC (143 mg, 0,75 mmol), HOBT (101 mg, 0,75 mmol) y clorhidrato de trietilamina (103 mg, 0,75 mmol) en DMF (5 ml) se calentó a 65 °C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con 3:1 de diclorometano/alcohol isopropílico. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 45 mg del producto deseado en forma de la sal trifluoroacetato. EM (DCI) m/e 487 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 8,36 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,25-3,29 (m, 2H), 2,55 (m a, 6H), 1,68-1,72 (m, 6H).

Ejemplo 15

40

N43-(dimetilaminopropil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

45 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por *N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 461 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) (sal de TFA) δ 9,82 (s, 1H), 9,24 (s a, 1H), 8,26 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,21-3,25 (m, 2H), 2,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 6H), 1,62 (m, 2H).

50

Ejemplo 163-(4-hidroxi-3-metoxifenil)N[3-(4-morfolinil)propil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

55 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 3-(4-morfolinil)propilamina en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 502 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) (sal de TFA) δ 9,84 (s, 1H), 9,65 (s a, 1H), 9,25 (s a, 1H), 8,41 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,97-4,00 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,61-3,66 (m, 2H), 3,42-3,48 (m, 4H), 3,05-3,14 (m, 4H), 1,86-1,92 (m, 2H).

60

Ejemplo 173-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxoN[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

5 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 1-(3-aminopropil)-2-pirrolidinona en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 501 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,65 (s a, 1H), 9,29 (s a, 1H), 8,24 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,09 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,17-3,23 (m, 6H), 2,20-2,24 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 2H), 1,63-1,71 (m, 2H).

Ejemplo 18N-(2-hidroxi-etil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

15 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 2-aminoetanol en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 420 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,16-8,18 (m, 2H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,67 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,47-3,50 (m, 2H), 3,27-3,30 (m, 2H).

Ejemplo 19N-(2,3-dihidroxi-propil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

25 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 3-amino-1,2-propanodiol en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 450 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 2H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,75 (t, J = 2,5 Hz, 1H), 4,53 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,32-3,34 (m, 2H), 3,14-3,20 (m, 2H).

Ejemplo 20N-[2-(acetilamino)etil]-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

35 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por N-(2-aminoetil)acetamida en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 461 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,25 (s a, 1H), 8,28 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,24-3,27 (m, 2H), 3,15-3,20 (m, 2H), 1,80 (s, 3H).

Ejemplo 213-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-[(3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

45 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 3-pirrolidinol en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 446 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,25 (s a, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,13-7,18 (m, 4H), 7,08 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,27 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,40-3,61-3,27 (m, 4H), 1,79 (m, 2H).

Ejemplo 223-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]carbonil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

50 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por (2S)-2-pirrolidinilmetanol en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 460 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 9,25 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,07 7,16 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,34-3,44 (m, 5H), 3,86 (s, 3H), 1,84-1,92 (m, 4H).

Ejemplo 233-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-8-[[2-(hidroximetil)-1-piperidinil]carbonil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

60 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 2-piperidinilmetanol en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 474 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,29 (s a, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H),

4,35 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,28-3,34 (m, 4H), 1,48-1,80 (m, 6H).

Ejemplo 24

5 1-[[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]carbonil]-2-piperidincarboxilato de etilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 2-piperidincarboxilato de etilo en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 516 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,73-7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,07-7,09 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,95-7,05 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,16 (s a, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,61 (m, 1H), 1,29-1,79 (m, 11H).

Ejemplo 25

15 1-[[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]carbonil]-3-piperidincarboxilato de etilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 3-piperidincarboxilato de etilo en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 516 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,73-7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,08-7,09 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 6,99-7,04 (a, 3H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,06 (a, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,06-3,11 (m, 1H), 2,50-2,54 (m, 2H), 1,06-1,96 (m, 11H).

Ejemplo 26

25 1-[[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenz[b,e][1,4]diazepin-8-il]carbonil]-4-piperidincarboxilato de etilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 4-piperidincarboxilato de etilo en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 516 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ 9,86 (s, 1H), 9,28 (s a, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 6,99-7,04 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,08 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 2,63 (m, 1H), 1,85 (m, 2H), 1,47-1,55 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 27

35 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-[[3-hidroxi-1-peridinil]carbonil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 3-piperidinol en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 460 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,2, 1,5 Hz, 1H), 6,98-7,04 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,48 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 1,38-1,84 (m, 6H).

Ejemplo 28

45 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxoN(3-piridinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 3-piridinilmetilamina en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 467 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) (sal de TFA) δ 9,88 (s, 1H), 8,99 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,67 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,73-7,75 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,49 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 29

55 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)N[4-(metilsulfonil)encil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 1-[4-(metilsulfonil)encil]metanamina en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 545 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,94 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,18 (s, 3H).

Ejemplo 30

N-(2-fluorobencil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 2-fluorobencilamina en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 484 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,78 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49-7,51 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 2H), 7,24 (s, 1H), 7,14-7,18 (m, 3H), 7,08 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H).

10 **Ejemplo 31**

3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)N(2-metoxibencil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

- 15 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 2-metoxibencilamina en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 496 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,90 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50-7,52 (m, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,14-7,18 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

20 **Ejemplo 32**

3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxoN(2-piridinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 2-piridinilmetilamina en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 467 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) (sal de TFA) δ 9,86 (s, 1H), 8,98 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52-7,56 (m, 3H), 7,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 33

- 30 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxoN(4-piridinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 4-piridinilmetilamina en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 467 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) (sal de TFA) δ 9,86 (s, 1H), 9,05 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,71-7,76 (m, 2H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,06-7,10 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 34

- 40 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)N[2-(4-metoxifenil)etil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

- 45 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por 2-(2-metoxifenil)etilamina en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 510 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 9,25 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,17-7,18 (m, 2H), 7,12-7,15 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83-6,86 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,38-3,42 (m, 2H), 2,75 (t, J = 7,3 Hz, 2H).

Ejemplo 35

- 50 ácido 1-{[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]carbonil}-2-piperidincarboxílico

- 55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 24 en el Ejemplo 13. EM (IEN) m/e 486 (M-H); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,90 (s a, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,92-7,05 (m, 3H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,11 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 1,30-2,16 (m, 6H).

Ejemplo 36

- 60 ácido 1-{[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]carbonil}-3-piperidincarboxílico

- 65 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 25 en el Ejemplo 13. EM (IEN) m/e 486 (M-H); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,36 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,98-7,04 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,90-3,02 (m, 2H), 2,43 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 1,41-1,63 (m, 3H).

Ejemplo 37

Ácido 1-([3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]carbonil)-4-piperidin-carboxílico

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 26 en el Ejemplo 13. EM (IEN) m/e 486 (M-H)⁻; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,25 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,08 (dd, J = 8,1, 2,2 Hz, 1H), 6,98-7,04 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,90-3,02 (m, 2H), 2,45-2,54 (m, 3H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,46-1,34 (m, 2H).

Ejemplo 38

2-([3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]carbonil)hidrazincarboxilato de *terc*-butilo

15 El producto deseado se preparó sustituyendo 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por hidrazincarboxilato de *terc*-butilo en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 491 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (s a, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,00 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 6,98-6,95 (m, 2H), 6,84 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 1,18 (s, 9H).

Ejemplo 39

3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carbonitrilo

25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 4 en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 357 (M+H)⁺, 375 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,18-7,23 (m, 3H), 7,08-7,11 (m, 2H), 6,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 40

3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-nitro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 3 en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 378 (M+H)⁺, 395 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,83-7,87 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,19-7,25 (m, 3H), 7,08-7,13 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 41

8-amino-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 7C en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 347 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) (sal de HCl) δ 9,99 (s, 1H), 9,26 (s a, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16-7,18 (m, 2H), 7,07-7,08 (m, 2H), 6,87-6,93 (m, 3H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 42

N-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]metanosulfonamida

Ejemplo 42A

N-(3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)metanosulfonamida

55 Una mezcla del Ejemplo 7C (30 mg, 0,11 mmol) y CH₃SO₂Cl (13 mg, 0,112 mmol) en piridina (4 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El exceso de piridina se retiró a presión reducida y el residuo se lavó con hexanos y se filtró. La torta de filtro se secó en un horno de vacío para proporcionar el producto deseado. EM (DCI) m/e 338 (M+H)⁺, 355 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 42B

N-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]metanosulfonamida

60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 42A en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 426 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,22 (s a, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,92 (s, 3H).

Ejemplo 43

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]metanosulfonamida

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por el Ejemplo 43A y 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, respectivamente, en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 454 (M+H)⁺, 472 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,48 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,91 (s, 3H).

Ejemplo 44

N-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

Ejemplo 44A

N-(3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)acetamida

20 Una solución del Ejemplo 7C (100 mg, 0,38 mmol) en piridina (10 ml) a 0 °C se trató con cloruro de acetilo (32 mg, 0,40 mmol), se agitó durante una noche y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo para proporcionar 64 mg (56 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 302 (M+H)⁺, 319 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 1,99 (s, 3H).

Ejemplo 44B

N-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 44A en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 390 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21-7,24 (m, 2H), 7,12-7,17 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 6,91 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,99 (s, 2H).

Ejemplo 45

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por el Ejemplo 44A y 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, respectivamente, en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 419 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,35-7,37 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,16 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,00 (s, 3H).

Ejemplo 46

8-(3-aminofenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 46A

8-(3-aminofenil)-3-cloro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por el Ejemplo 2 y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenilamina, respectivamente, en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 335 (M+H)⁺, 353 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,01 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 7,5, 1,9 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H).

Ejemplo 46B

8-(3-aminofenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

65 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 46A en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 424 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,03-7,19 (m, 7H), 6,88 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,67, (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,0,

1,4 Hz, 1H), 5,10 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 47

5 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-(3-hidroxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 47A

10 3-cloro-8-(3-hidroxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por el Ejemplo 2 y 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente, en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 336 (M+H)⁺, 354 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,20-7,24 (m, 3H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,91-6,97 (m, 3H), 6,73, 15 (dd, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H).

Ejemplo 47B

20 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-(3-hidroxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 47A en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 425 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15-7,25 (m, 7H), 7,09 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

Ejemplo 48

25 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-(3-piridinil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 48A

30 3-cloro-8-(3-piridinil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por el Ejemplo 2 y 3-piridinilboronato de dietilo, respectivamente, en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 322 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,78 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,5,4,8 Hz, 1H), 7,31-7,36 (m, 2H), 7,09 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 8,1,2,0 Hz, 1H).

Ejemplo 48B

40 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-(3-piridinil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 48A en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 410 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,79 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 6,2, 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 7,9, 4,9 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,26 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,16-7,19 (m, 2H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

Ejemplo 49

50 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-(1H-pirrol-2-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 49A

55 3-cloro-8-(1H-pirrol-2-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 9 y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por el Ejemplo 2 y ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-1H-pirrol-2-ilborónico, respectivamente, en el Ejemplo 10. EM (DCI) m/e 310 (M+H)⁺, 327 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,18-7,22 (m, 2H), 7,07 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91-6,96 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 6,29 (t, J = 3,7 Hz, 1H), 6,08 (m, 1H).

60

Ejemplo 49B3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-(1H-pirrol-2-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 49A en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 398 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,09 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,24 (s a, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,73 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,08-7,24 (m, 6H), 6,99 (d, J = 6,6 Hz, 1H) 6,88 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

10 **Ejemplo 50**3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(1H-pirrol-2-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por el Ejemplo 49A y 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, respectivamente, en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 427 (M+H)⁺. 444 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,10 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,00 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,08 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

20 **Ejemplo 51**[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por Ejemplo 6D y 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, respectivamente, en el Ejemplo 12. EM (IEN) m/e 432 (M-H)⁻; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 7,98-8,01 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85-6,87 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,53 (s, 2H).

30 **Ejemplo 52**[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 6D en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 404 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 7,86 (s, 2H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,84-6,88 (m, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,53 (s, 2H).

40 **Ejemplo 53**[3-(3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

- 45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por el Ejemplo 6D y ácido 3-metoxifenilborónico, respectivamente, en el Ejemplo 12. EM (IEN) m/e 387 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,15-7,22 (m, 3H), 6,94-7,01 (m, 2H), 6,84-6,87 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

Ejemplo 54

- 50 [3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

Ejemplo 54A[11-oxo-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

- 55 Una mezcla de ligando CyMAP (23 mg, 0,058 mmol) y Pd₂(dba)₃ (11 mg, 0,012 mmol) en dioxano (2,0 ml) purgada con nitrógeno se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos, se trató con el Ejemplo 6D (93 mg, 0,29 mmol), bis(pinacolato)diboro (85 mg, 0,33 mmol) y acetato potásico (47 mg, 0,47 mmol), se agitó a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (2,5 ml), se trató con hexanos (10,0 ml), se concentró a un volumen final de aproximadamente 5-6 ml y se filtró. La torta de filtro proporcionó 99 mg (83 %) del producto deseado. EM (DCI/NHg) m/e 409 (M+H)⁺.
- 60

Ejemplo 54B3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol y el Ejemplo 1B por el Ejemplo 54A y 2-cloro-5-yodoanisol, respectivamente, en el Ejemplo 10. EM (DCI) m/e 423 (M+H)⁺, 440 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

10

Ejemplo 553-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 15 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en el Ejemplo 10. EM (DCI) m/e 362 (M+H)⁺, 379 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,90-7,03 (m, 4H), 4,03 (s, 3H).

20

Ejemplo 563-(4-cloro-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona**Ejemplo 56A**

25

3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- Una mezcla de tri(ciclohexil)fosfina (336 mg, 1,2 mmol) y Pd₂(dba)₃ (230 mg, 0,25 mmol) en dioxano (60 ml) purgada con nitrógeno se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 30 minutos, se trató con el Ejemplo 9 (2,89 g, 10 mmol), bis(pinacolato)diboro (2,8 g, 11 mmol) y acetato potásico (1,47 g, 15 mmol), se agitó a 85 °C en una atmósfera de nitrógeno durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se vertió en agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 3:2 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 3,1 g (92 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 337 (M+H)⁺, 354 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,16 (dd, J = 7,8, 0,9 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,88-6,98 (m, 3H), 1,30 (s, 12H).

35

Ejemplo 56B40 3-(4-cloro-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- El producto deseado se preparó sustituyendo 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol y el Ejemplo 9 por el Ejemplo 56A y 2-cloro-5-yodoanisol, respectivamente, en el Ejemplo 10. EM (DCI) m/e 362 (M+H)⁺, 379 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 6,89-7,03 (m, 2H), 3,96 (s, 3H).

45

Ejemplo 5750 3-(4-bromo-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona**Ejemplo 57A**4-bromo-3-metoxianilina

- 55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por 2-bromo-5-nitroanisol en el Ejemplo 6C. EM (IEN) m/e 203 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,09 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 6,09 (dd, J = 8,48, 2,37 Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

60

Ejemplo 57B1-bromo-4-yodo-2-metoxibenceno

- 65 El Ejemplo 57A (102 mg, 0,50 mmol) se trató con HCl concentrado (10 ml), se enfrió a 0 °C, se trató con una solución de NaNO₂ (45 mg, 0,65 mmol) en H₂O (5 ml), se agitó a 0 °C durante 1 hora, se trató con una solución de KI (249 mg, 1,5 mmol) en H₂O (5 ml), se agitó durante una noche mientras se calentaba a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con H₂O y Na₂S₂O₃ al 10 %, se secó (MgSO₄) se filtró y se concentró

para proporcionar 147 mg (94 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 332 (M+20)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,39 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 57C

5

3-(4-bromo-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol y el Ejemplo 9 por el Ejemplo 56A y el Ejemplo 57B, respectivamente, en el Ejemplo 10. EM (IEN) m/e 393 (M-H); RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 6,89-7,02 (m, 4H), 3,95 (s, 3H).

15

Ejemplo 58

[3-(4-bromo-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol y el Ejemplo 9 por el Ejemplo 54A y el Ejemplo 57B, respectivamente, en el Ejemplo 10. EM (IEN) m/e 465 (M-H); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,29-7,30 (m, 2H), 7,30 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,83-6,87 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

25

Ejemplo 59

3-(4-acetil-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 59A

4-cloro-1-yodo-2-metoxibenceno

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 57A por 2-amino-5-cloroanisol en el Ejemplo 57B. EM (IEN) m/e 288 (M+20)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,31, 2,20 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

35

Ejemplo 59B

1-(4-cloro-2-metoxifenil)etanona

Una solución del Ejemplo 59A (2,68 g, 10 mmol) en DMF (40 ml) se trató con trietilamina (1,53 ml, 11 mmol), n-butil vinil éter (6,5 ml, 50 mmol), DPPF (554 mg, 1 mmol) y Pd(OAc)₂ (112 mg, 0,5 mmol), se purgó con nitrógeno, se calentó a 80 °C durante 6 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 4:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 1,20 g (65 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 185 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,60 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,31, 1,86 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

50

Ejemplo 59C

3-(4-acetil-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Una mezcla del Ejemplo 56A (67 mg, 0,2 mmol), el Ejemplo 59B (37 mg, 0,2 mmol), ligando CyMAP (11,8 mg, 0,03 mmol), Pd(OAc)₂ (4,9 mg, 0,002 mmol) y CsF (91 mg, 0,6 mmol) en DME (8 ml) y metanol (4 ml) se calentó a reflujo durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 1:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 0,036 g (50 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 359 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,27-7,36 (m, 3H), 6,91-7,01 (m, 5H), 4,00 (s, 3H), 2,56 (s, 3H).

60

Ejemplo 602-metoxi-4-(11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)benzonitrilo**5 Ejemplo 60A**4-cloro-2-metoxibenzonitrilo

10 Una mezcla del Ejemplo 59A (2,68 g, 10 mmol), Zn(CN)₂ (0,654 g, 5,5 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,577 g, 0,5 mmol) en DMF (15 ml) se agitó a 90 °C durante 6 horas y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml) y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 9:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 1,34 g (90 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 168 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97-7,03 (m, 2H).

15

Ejemplo 60B2-metoxi-4-(11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)benzonitrilo

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B por el Ejemplo 60A en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 342 (M+H)⁺. 359 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,90-7,02 (m, 4H), 4,02 (s, 3H).

25 Ejemplo 61[3-(4-ciano-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56A y el Ejemplo 59B por el Ejemplo 54A y el Ejemplo 60A, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 414 (M+H)⁺, 431 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95-6,97 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

Ejemplo 622-metoxi-4-(11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)benzoato de metilo

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B por 4-cloro-2-metoxibenzoato de metilo en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 375 (M+H)⁺, 392 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,91-7,03 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 63ácido 2-metoxi-4-(11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)benzoico

45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 62 en el Ejemplo 13. EM (DCI) m/e 361 (M+H)⁺, 378 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H), 6,91-7,03 (m, 4H), 3,92 (s, 3H).

50 Ejemplo 64N-(3,4-dihidroxibencil)-2-metoxi-4-(11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)benzamida

55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 13 y 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por el Ejemplo 63 y 4-(aminometil)-1,2-bencenodiol, respectivamente, en el Ejemplo 14. EM (IEN) m/e 483 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,54 (t, J = 5,98 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 7,98, 1,53 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,29, 1,53 Hz, 1H), 6,89-7,03 (m, 4H), 6,75 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,59 (dd, J = 7,98, 1,84 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 5,83 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H).

60

Ejemplo 652-metoxi-4-(11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)benzamida

65 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B por 4-cloro-2-metoxibenzamida en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 360 (M+H)⁺, 377 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Hz,

1H), 7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,89-7,04 (m, 4H), 4,00 (s, 3H).

Ejemplo 66

5

[3-(5-metoxi-2-metil-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

Ejemplo 66A

10 1-cloro-5-metoxi-2-metil-4-nitrobenzoceno

Se trató anhídrido acético (10 ml) a -10 °C con ácido nítrico concentrado (>69 % puro, 1 ml) y después se trató en porciones con 2-cloro-4-metoxi-1-metilbenzoceno (0,78 g, 5 mmol) a una velocidad tal, que la temperatura interna se mantuvo inferior a -5 °C. La solución se agitó durante una hora más mientras se calentaba a temperatura ambiente, se vertió en una mezcla de hielo y agua, y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con Na₂CO₃ al 10 % y salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 9:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 0,75 g (71 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 219 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) δ 7,78 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

20

Ejemplo 66B

[3-(5-metoxi-2-metil-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 66A y el Ejemplo 54A, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 447 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,00 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,92-6,95 (m, 2H), 6,85-6,88 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).30

Ejemplo 67

[3-(4-ciano-5-metoxi-2-metilfenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

Ejemplo 67A

35

1-cloro-4-yodo-5-metoxi-2-metilbenzoceno

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 57A por 4-cloro-2-metoxi-5-metilnilina en el Ejemplo 57B. EM (DCI) m/e 283 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,27 (s, 3H).

40

Ejemplo 67B

4-cloro-2-metoxi-5-metilbenzonitrilo

45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 59A por el Ejemplo 67A en el Ejemplo 60A. EM (DCI) m/e 199 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 67C

50 [3-(4-ciano-5-metoxi-2-metilfenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56A y el Ejemplo 59B por el Ejemplo 54A y el Ejemplo 67B, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 428 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,99 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 6,85-6,87 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,17 (s, 3H).

55

Ejemplo 68

3-(2-metoxi-4-piridinil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

60

Ejemplo 68A

2-fluoro-3-yodopiridina

65 Una solución a -40 °C de dietilamina (12,4 g, 125 mmol) en THF (100 ml) se trató gota a gota con n-butil-litio 1,6 M en hexano (79 ml, 125 mmol), se agitó brevemente a 0 °C, se enfrió a -78 °C, se trató con una solución de 2-

fluoropiridina (9,71 g, 100 mmol) en THF (80 ml), se agitó a -78 °C durante 2 horas, se trató con una solución de yodo (34,48 g, 120 mmol) en THF (100 ml) y se agitó durante una noche mientras se calentaba gradualmente a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (1 l) y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, Na₂S₂O₃ y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 25:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 15,9 g (71 %) del producto deseado.

Ejemplo 68B

2-fluoro-4-yodopiridina

Una solución a -40 °C de dietilamina (5,51 g, 55,5 mmol) en THF (80 ml) se trató gota a gota con n-butil-litio 2,5 M en hexano (22,2 ml, 55,5 mmol), se agitó brevemente a 0 °C, se enfrió a -78 °C, se trató con una solución del Ejemplo 68A (9,9 g, 44,4 mmol) en THF (80 ml), se agitó a -78 °C durante 2 horas, se trató con agua (3,6 g, 200 mmol), se agitó durante 5 minutos, después se vertió en agua (500 ml) y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 25:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 9,5 g (96 %) del producto deseado.

Ejemplo 68C

3-(2-fluoro-4-piridinil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 9 y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por el Ejemplo 68B y el Ejemplo 56A, respectivamente, en el Ejemplo 10. EM (DCI) m/e 428 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,91-7,03 (m, 4H).

Ejemplo 68D

3-(2-metoxi-4-piridinil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Una mezcla de sodio (14 mg, 0,6 mmol) en metanol (5 ml) se trató con el Ejemplo 68C (46 mg, 0,15 mmol), se calentó a reflujo hasta que se formó una solución homogénea y se concentró. El residuo se diluyó con agua (10 ml), se ajustó a pH 5 con HCl al 10 % y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 3:2 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 35 mg (74 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 318 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,5, 1,5 Hz, 1H), 6,90-7,03 (m, 5H).

Ejemplo 69

3-(2-metoxi-4-piridinil)-11-oxoN[3-(1-pirrolidinil)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

Ejemplo 69A

2-fluoro-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

Una solución a -78 °C del Ejemplo 68B (3,35 g, 15 mmol) en éter dietílico (100 ml) se trató gota a gota con n-butil-litio 2,5 M (7,2 ml, 18 mmol), se agitó durante 2 horas a -78 °C, se trató con borato de tributilo (4,14 g, 18 mmol), se agitó a -78 °C durante una hora y se calentó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución se trató con pinacol (2,30 g, 19,5 mmol) y ácido acético (0,9 g, 15 mmol), se agitó durante una noche, y se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El lecho se lavó varias veces con éter dietílico y el filtrado se concentró a un volumen de 50 ml. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 25:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 2,34 g (70 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 224 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,24 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 4,8, 2,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 1,36 (s, 12H).

Ejemplo 69B

3-(2-fluoro-4-piridinil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxilato de metilo

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56A y el Ejemplo 59B por el Ejemplo 69A y el Ejemplo 1B, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 364 (M+H)⁺, 381 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz,

1H), 7,45 (s, 1H), 7,24 (t, J = 2,3 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H).

Ejemplo 69C

5 ácido 3-(2-fluoro-4-piridinil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxílico

Una mezcla del Ejemplo 69B (60 mg, 0,17 mmol) y LiOH (20 mg, 0,85 mmol) en agua (5 ml) y THF (5 ml) se calentó a reflujo hasta que se formó una solución homogénea, se ajustó a pH 5 con HCl al 10 % y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (CaCl₂), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 47 mg (80 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 349 (M)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,24 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

15 Ejemplo 69D

3-(2-fluoro-4-piridinil)-11-oxoN³-(1-pirrolidinil)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 13 por el Ejemplo 69C en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 460 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, sal de TFA) δ 10,01 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 8,41 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,42-7,50 (m, 4H), 7,37 (d, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,28-3,31 (m, 2H), 3,14-3,17 (m, 2H), 2,96-3,00 (m, 2H), 1,99-2,02 (m, 2H), 1,84-1,88 (m, 4H).

25 Ejemplo 69E

3-(2-metoxi-4-piridinil)-11-oxoN³-(1-pirrolidinil)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 68C por el Ejemplo 69D en el Ejemplo 68D. EM (DCI) m/e 472 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,33 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 8,25-8,27 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 5,3, 1,6 Hz, 1H), 7,01-7,04 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,24-3,28 (m, 2H), 2,41-2,44 (m, 6H), 1,65-1,68 (m, 6H).

35 Ejemplo 70

11-oxo-3-(2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)N³-(1-pirrolidinil)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

Una solución del Ejemplo 69D (sal de TFA, 150 mg) en ácido acético (25 ml) y agua (5 ml) se calentó a 100 °C durante 16 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 120 mg del producto deseado en forma de la sal de TFA. EM (DCI) m/e 458 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,12 (s a, 1H), 9,98 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,1, 2,9 Hz, 1H), 7,45-7,50 (m, 3H), 7,31 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,3, 1,9 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,3, 2,8 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,41-6,43 (m, 1H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,30-3,32 (m, 2H), 3,15-3,17 (m, 2H), 2,97-3,04 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,86-1,87 (m, 4H).

Ejemplo 71

50 [3-(2-fluoro-5-metil-4-piridinil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

Ejemplo 71A

2-fluoro-3-yodo-5-metilpiridina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-fluoropiridina por 2-fluoro-5-metilpiridina en el Ejemplo 68A. EM (DCI) m/e 238 (M+H)⁺.

Ejemplo 71B

2-fluoro-4-yodo-5-metilpiridina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 69A por el Ejemplo 71A en el Ejemplo 69B. EM (DCI) m/e 238 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 71C2-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 68B por el Ejemplo 71B en el Ejemplo 69A. EM (DCI) m/e 237 (M)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) 8,8,00 (s, 1H), 7,22 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,36 (s, 12H).

Ejemplo 71D10 [3-(2-fluoro-5-metil-4-piridinil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

- El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56A y el Ejemplo 59B por el Ejemplo 71C y el Ejemplo 6D, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 392 (M+H)⁺. 409 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,90 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,92-6,97 (m, 2H), 6,85-6,88 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,22 (s, 3H).

Ejemplo 7220 [3-(2-metoxi-5-metil-4-piridinil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

- Una mezcla de sodio (18 mg, 0,8 mmol) en metanol (5 ml) se trató con el Ejemplo 71D (30 mg, 0,077 mmol), se calentó a reflujo durante 24 horas y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (10 ml), se ajustó a pH 5 con HCl al 10 % y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trató con exceso de TMSCHN₂ 2,0 M en hexanos y se concentró para proporcionar el producto deseado. EM (DCI) m/e 404 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,86 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,84-6,93 (m, 4H), 6,64 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 7330 ácido [3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acético

- El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 51 en el Ejemplo 13. EM (IEN) m/e 418 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 12,28 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,00-8,03 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 6,96 (m, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,43 (s, 2H).

Ejemplo 7440 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[3-(1-pirrolidinil)propil]acetamida

- El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 13 por el Ejemplo 73 en el Ejemplo 14. EM (IEN) m/e 528 (M-H)⁻; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) 9,93 (s, 1H), 8,12 (t, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,35 (t, 1H), 7,33 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,48 (a, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,07-3,12 (c, 2H), 3,00-3,06 (m, 2H), 2,86-2,95 (m, 2H), 1,91-1,99 (m, 2H), 1,70-1,84 (m, 4H).

Ejemplo 7550 N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]Nmetilacetamida

- El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 13 y 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por el Ejemplo 73 y N-[2-(dimetilamino)etil]Nmetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 14. EM (IEN) m/e 502 (M-H)⁻; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 9,86 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,11 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,56 (s, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,35 (t, J = 6,86 Hz, 2H), 2,96 (s, 2H), 2,81 (s, 1H), 2,32 (t, J = 6,86 Hz, 2H), 2,14 (d, J = 2,50 Hz, 6H).

Ejemplo 7660 8-[2-(3-hidroxi-1-piperidinil)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 13 y 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por el Ejemplo 73 y 3-piperidinol, respectivamente, en el Ejemplo 14. EM (IEN) m/e 501 (M-H)⁻; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) 8,9,87 (d, J = 2,81 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,80-6,85 (m, 2H), 4,79-4,84 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,42 (m, 4H), 2,93-3,07 (m, 2H), 1,80 (m, 1H), 1,62 (m, 1H), 1,39 (m, 1H), 1,23 (m, 1H).

Ejemplo 773-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 13 y 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por Ejemplo 73 y 1-metil-1,4-diazepan, respectivamente, en el Ejemplo 14. EM (IEN) m/e 514 (M-H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,28-7,36 (m, 3H), 6,95 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 6,81-6,85 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 3,38-3,53 (m, 6H), 2,54 (m, 1H), 2,47 (m, 1H), 2,25 (d, J = 4,41 Hz, 3H); 1,71-1,80 (m, 2H).

10

Ejemplo 782-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-N,N-dimetilacetamida

15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 13 y 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por el Ejemplo 73 y N,N-dimetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 14. EM (IEN) m/e 445 (M-H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,32-7,36 (m, 2H), 7,28-7,32 (dd, J = 8,14, 1,70 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,80-6,85 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

20

Ejemplo 798-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 13 y 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por el Ejemplo 73 y 4-piperidinol, respectivamente, en el Ejemplo 14. EM (IEN) m/e 501 (M-H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34-7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,88-3,91 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,10-3,15 (m, 1H), 2,96-3,01 (m, 1H), 1,61-1,67 (m, 2H), 1,15-1,24 (m, 2H).

30

Del Ejemplo 80 al Ejemplo 118 se prepararon usando el siguiente procedimiento:

Las síntesis se realizaron usando un sintetizador orgánico Solaris 530 de PE Biosystems (Applied Biosystems). Cada uno de los matraces de fondo redondo se cargaron con 81 mg de resina (PS)-DCC soportada por polímero (cargando 1,24 mmol/g) suministrada por Argonaut Technologies. Después se montó el bloque de reacción y se puso en el sistema Solaris 530. Cada uno de los monómeros de amina (0,6 mmol) se disolvió en 3 ml de DMA. El Ejemplo 73 (PM 419,11) se disolvió en 40 ml de DMA (747 mg, 1,78 mmol). En el instrumento se pusieron soluciones de HOBt (409 g, 3,0 mmol) del 68 ml de DMA y DIEA (1,580 ml en 68 ml de DMA). El sistema solaris se cebó con DMA, después en cada uno de los 48 viales que contenían resina PS-DCC se añadieron 0,75 ml de la solución del Ejemplo 73 (0,033 mmol), seguido de 0,75 ml de solución de HOBt (1 equivalente), 0,209 ml de cada solución de amina (1,25 equivalentes) y 0,75 ml de solución de DIEA (3 equivalentes). Las reacciones se calentaron a 55 °C durante una noche y se transfirieron con metanol a viales de 20 ml que contenían 39 mg de resina MP-Carbonato (2,55 mmol/g, 3 equivalentes). La resina MP-Carbonato se filtró y las reacciones se calentaron a sequedad. Los residuos se disolvieron en 1:1 de DMSO/metanol y se purificaron por HPLC de fase inversa usando 10:100 de acetonitrilo/TFA acuoso al 0,1 %.

45

Ejemplo 802-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[2-(2-piridinil)etil]acetamida

50

El producto deseado se preparó usando 2-(2-piridinil)etilamina. EM (IEN) 524 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO- d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,02 (m, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,23 (s, 2H), 2,98 (m, 2H).

55

Ejemplo 812-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[2-(3-piridinil)etil]acetamida

60

El producto deseado se preparó usando 2-(3-piridinil)etilamina. EM (IEN) 524 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO- d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (m, 3H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,83 (m, 2H).

Ejemplo 82

2-[3-(3-Metoxi-4-nitro-fenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-piridin-2-il-etil)-acetamida

- 5 El producto deseado se preparó usando 2-(4-piridinil)etilamina. EM (IEN) 524 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO- d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 8,05 (t a, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,83 (m, 2H).

10 Ejemplo 83

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N3-quinolinilacetamida

- 15 El producto deseado se preparó usando 3-quinolinamina. EM (IEN) 546 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,60 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,93 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,99 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,62 (s, 2H).

20 Ejemplo 84

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N6-quinolinilacetamida

- 25 El producto deseado se preparó usando 6-quinolinamina. EM (IEN) 544 (M-H)⁻; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 10,53 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,87 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,45 (m, 2H), 8,02 (m, 3H), 7,89 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,98 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,61 (s, 2H).

Ejemplo 85

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[4-(4-morfolinil)fenil]acetamida

- 30 El producto deseado se preparó usando 4-(4-morfolinil)anilina. EM (IEN) 580 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,90 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,95 (m, 3H), 6,88 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,03 (m, 4H).

Ejemplo 86

N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

- 40 El producto deseado se preparó usando (2S)-2-amino-3-metil-1-butanol. EM (IEN) 505 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,50 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 1,81 (m, 1H), 0,83 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,79 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 87

N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

- 50 El producto deseado se preparó usando (2R)-2-amino-3-metil-1-butanol. EM (IEN) 505 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,50 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 1,81 (m, 1H), 0,83 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 0,79 (d, J = 7,5 Hz, 3H).

Ejemplo 88

N-(3-etoxipropil)-243-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

- 60 El producto deseado se preparó usando 3-etoxipropilamina. EM (IEN) 505 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (t a, J = 5,3 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,35 (m, 4H), 3,25 (s, 2H), 3,01 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

65

Ejemplo 89

N-[2-(dietilamino)etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

- 5 El producto deseado se preparó usando *N*-(2-aminoetil)-*N,N*-dietilamina. EM (IEN) 518 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,12 (v s a, 1H), 8,26 (t a, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,10 (m, 6H), 1,15 (t, J = 7,3 Hz, 6H).

Ejemplo 90

N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

- 15 El producto deseado se preparó usando (2R)-2-amino-4-metil-1-pentanol. EM (IEN) 519 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,57 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,27 (m, 2). 0,84 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,79 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

20

Ejemplo 91

N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

25

El producto deseado se preparó usando (2S)-2-amino-4-metil-1-pentanol. EM (IEN) 519 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,57 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,74 (m, 1H), 3,22 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,27 (m, 2). 0,84 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,79 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

30

Ejemplo 92

N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

35

El producto deseado se preparó usando 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina. EM (IEN) 527 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 14,35 (v s a, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,07 (t a, J = 5,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 4,17 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,29 (s, 2H), 3,03 (m, 2H), 1,94 (m, 2H).

40

Ejemplo 93

N-(3-hidroxipropil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

45

El producto deseado se preparó usando 3-amino-1-propanol. EM (IEN) 477 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (t a, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 4,37 (s a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 3,08 (m, 2H), 1,54 (m, 2H).

50

Ejemplo 94

N-[3-(dietilamino)propil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

55

El producto deseado se preparó usando *N*-(3-aminopropil)-*N,N*-dietilamina. EM (IEN) 532 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,00 (v s a, 1H), 8,12 (t a, J = 5,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,12 (m, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,10 (t, J = 7,3 Hz, 6H).

Ejemplo 95

N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

65

El producto deseado se preparó usando (2S)-2-amino-2-feniletanol. EM (IEN) 539 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J =

1,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (m, 5H), 7,20 (m, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,55 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,38 (s, 2H).

Ejemplo 96

5

N-[(1*R*)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-8-il]acetamida

10 El producto deseado se preparó usando (2*R*)-2-amino-2-feniletanol. EM (IEN) 539 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO- *d*₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (m, 5H), 7,20 (m, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,80 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,55 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,38 (s, 2H).

Ejemplo 97

15

N-(3,4-difluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-8-il]acetamida

20 El producto deseado se preparó usando 3,4-difluorobencilamina. EM (IEN) 545 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,48 (t a, J = 5,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m a, 1H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,88 (m, 2H), 4,23 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,36 (s, 2H).

Ejemplo 98

25

N-(4-hidroxi-butíl)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-8-il]acetamida

30 El producto deseado se preparó usando 4-amino-1-butanol. EM (IEN) 491 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (t a, J = 5,8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 4,37 (t a, J = 6,2 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 3,02 (m, 2H), 1,40 (m, 4H).

Ejemplo 99

35

N-(1-bencil-4-piperidinil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-8-il]acetamida

40 El producto deseado se preparó usando 1-bencil-4-piperidinamina. EM (IEN) 592 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO- *d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,46 (s a, 1H), 8,05 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (m, 6H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 4,27 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,27 (s, 2H), 3,04 (m, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,60 (m, 2H).

Ejemplo 100

N-[4-(dimetilamino)butíl]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-8-il]acetamida

45 El producto deseado se preparó usando *N*-(4-aminobutíl)-*N,N*-dimetilamina. EM (IEN) 518 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,28 (v s a, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,40 (m, 2H).

Ejemplo 101

N-(2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-8-il]acetamida

55 El producto deseado se preparó usando 4-(2-aminoetil)benzenosulfonamida. EM (IEN) 602 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,05 (t a, J = 5,5 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (d, 2H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,36 (m, 4H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,25 (s, 2H), 2,78 (m, 2H).

Ejemplo 102

N-(2-hidroxi-etíl)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]diazepin-8-il]Npropilacetamida

65 El producto deseado se preparó usando 2-(propilamino)etanol. EM (IEN) 505 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-*d*₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 y 7,93 (ambos s, total 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,80 y 4,60 (ambos v s a, total 1H),

4,03 (s, 3H), 3,59 y 3,53 (ambos s, total 2H), 3,50 y 3,45 (ambos m, total 2H), 3,20 (m, 1H), 1,45 (m, 2H), 0,83 y 0,79 (ambos t, J = 7,3 Hz, total 3H).

Ejemplo 103

5

8-[2-(4-etil-1-piperazinil)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó usando 1-etilpiperazina. EM (IEN) 516 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 104**

8-[2-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

15 El producto deseado se preparó usando 2-(1-piperazinil)etanol. EM (IEN) 532 (M+H)⁺.

Ejemplo 105

20

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]NmetilN[2-(2-piridinil)etil]acetamida

El producto deseado se preparó usando *N*-metilN[2-(2-piridinil)etil]amina. EM (IEN) 538 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 8,65 (m, 1H), 8,09, 8,02, 8,00, 7,95 (m, d, d, m, J (para el d) = 2,5 Hz, total 3H), 7,80 (m, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,67. (m, 2H), 3,49 y 3,42 (ambos s, total 2H), 3,05 (m, 2H), 2,97 y 2,82 (ambos s, total 3H).

25

Ejemplo 106

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-oxo-2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

30 El producto deseado se preparó usando 1-fenilpiperazina. EM (IEN) 564 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,94 (m, 3H), 6,85 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,60 (m, 4H), 3,08 (m, 4H).

35 **Ejemplo 107**

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-oxo-2-[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

40 El producto deseado se preparó usando 1-(2-piridinil)piperazina. EM (IEN) 565 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (m a, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,15 (m a, 1H), 6,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,85 (m 2H), 6,78 (m a, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,62 (s a, 4H), 3,54 (m a, 4H).

45 **Ejemplo 108**

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(3-piridinilmetil)acetamida

50 El producto deseado se preparó usando 3-piridinilmetilamina. EM (IEN) 510 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,58 (m, 3H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,85 (m, 2H), 4,34 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,36 (s, 2H).

Ejemplo 109

55

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-piridinilmetil)acetamida

60 El producto deseado se preparó usando 4-piridinilmetilamina. EM (IEN) 510 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,66 (m, 3H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,42 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,43 (s, 2H).

Ejemplo 1102-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(2-piridinilmetil)acetamida

5 El producto deseado se preparó usando 2-piridinilmetilamina. EM (IEN) 510 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,58 (m, 2H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,41 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,41 (s, 2H).

10 Ejemplo 111N-[2-(dimetilamino)etil]-243-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

15 El producto deseado se preparó usando N-(2-aminoetil)-N,N-dimetilamina. EM (IEN) 490 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,28 (v s a, 1H), 8,18 (t a, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,12 (v m a, 2H), 2,78 (s, 6H).

20 Ejemplo 112N-[3-(dimetilamino)propil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

25 El producto deseado se preparó usando N-(3-aminopropil)-N,N-dimetilamina. EM (IEN) 504 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,30 (v s a, 1H), 8,10 (t a, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,09 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,74 (m, 2H).

30 Ejemplo 1132-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[2-(1-pirrolidinil)etil]acetamida

35 El producto deseado se preparó usando 2-(1-pirrolidinil)etilamina. EM (IEN) 516 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,50 (v s a, 1H), 8,19 (t a, J = 5,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,55 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,18 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,83 (m, 2H).

Ejemplo 114**40** 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[2-(1-piperidinil)etil]acetamida

45 El producto deseado se preparó usando 2-(1-piperidinil)etilamina. EM (IEN) 530 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,08 (v s a, 1H), 8,21 (t a, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,9 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,32 (s, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,85 (m, 2H), 1,76 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,33 (m, 1H).

Ejemplo 1152-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[3-(1-piperidinil)propil]acetamida

50 El producto deseado se preparó usando 3-(1-piperidinil)propilamina. EM (IEN) 544 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,93 (v s a, 1H), 8,11 (t a, J = 5,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 2,78 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,60 (m, 3H), 1,33 (m, 1H).

55 Ejemplo 1162-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[2-(4-morfolinil)etil]acetamida

60 El producto deseado se preparó usando 2-(4-morfolinil)etilamina. EM (IEN) 532 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,69 (v s a, 1H), 8,20 (v s a, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,95 (m a, 2H), 3,63 (m a, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,15 (m a, 3H).

65

Ejemplo 117

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[3-(4-morfolinil)propil]acetamida

- 5 El producto deseado se preparó usando 3-(4-morfolinil)propilamina. EM (IEN) 546 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO- d₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,55 (v s a, 1H), 8,12 (t a, J = 5,8 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,87 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,95 (m, 2H), 3,60 (t a, 2H), 3,29 (s, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,03 (m, 2H), 1,76 (m, 2H).

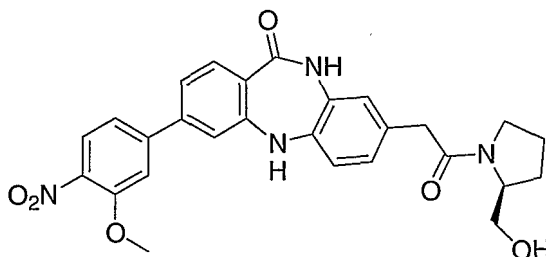
10 Ejemplo 118

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]acetamida

- 15 El producto deseado se preparó usando 2-(4-metil-1-piperazinil)etanamina. EM (IEN) 545 (M+H)⁺.

Ejemplo 119

20 8-(2-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-2-oxoetil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona



- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 13 y 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por el Ejemplo 73 y (2S)-2-pirrolidinilmetanol, respectivamente, en el Ejemplo 14. EM (IEN) m/e 503 (M+H)⁺; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 9,89 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,21-3,30 (m, 4H), 1,74-1,91 (m, 4H); EM m/e (IEN) 503 (M-H)⁺.

30 Ejemplo 120

8-amino-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por el Ejemplo 7C y 2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano, respectivamente, en el Ejemplo 12. EM (DSI) m/e 377 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆, sal de TFA) δ 9,91 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,27-7,28 (m, 2H), 7,23 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,58-6,61 (m, 2H), 3,96 (s, 3H).

40 Ejemplo 121

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]urea

- 45 Una mezcla del Ejemplo 120 (56 mg, 0,15 mmol) y NaOCN (17 mg, 0,263 mmol) en 4 ml de ácido acético y 0,8 ml de H₂O se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Los disolventes se retiraron y el residuo se purificó por HPLC preparativa. EM (DCI) m/e 420 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,73-7,75 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 7,01-7,05 (m, 2H), 6,88 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 5,74 (s, 2H), 4,03 (s, 3H).

50 Ejemplo 122

2-(dimetilamino)N[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

- 55 Una mezcla del Ejemplo 120 (38 mg, 0,10 mmol), ácido dimetilaminoacético (17 mg, 0,12 mmol), HATU (46 mg, 0,12 mmol) y Et₃N (0,1 g) en 1 ml de DMF se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre H₂O y acetato de etilo, y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado. EM (DCI) m/e 462 (M+H)⁺; RMN ¹H

(500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,68 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,21-7,36 (m, 4H), 7,03 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 4,11 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,86 (s, 6H).

5 Ejemplo 123

(2S)-2-aminoN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-4-metilpentan-amida

Una mezcla del Ejemplo 120 (56 mg, 0,10 mmol), ácido L-2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoico (39 mg, 0,17 mmol), HATU (65 mg, 0,17 mmol) y Et₃N (0,1 g) en 2 ml de DMF se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre H₂O y acetato de etilo, y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 1:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 72 mg (81 %) de éster *terc*-butílico del ácido {1-[3-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-ilcarbamoil]-3-metil-butil}-carbámico, que se trató con 2 ml de TFA y 2 ml de CH₂Cl₂. Los disolventes se retiraron al vacío y el residuo se purificó con HPLC preparativa para dar el producto del título. EM (DCI) m/e 490 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,42 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,00-8,03 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,30-7,38 (m, 4H), 7,22 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,74, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,89 (m, 1H), 1,63-1,67 (m, 3H), 0,93 (t, J = 6,24 Hz, 6H).

20 Ejemplo 124

4-AminoN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]butiramida

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido (L) 2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoico por ácido 4-*terc*-butoxicarbonilamino-butírico en el Ejemplo 123. EM (DCI) m/e 462 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,96 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75-7,81 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,28-7,36 (m, 4H), 7,18 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,39 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 1,84 (m, 2H).

30 Ejemplo 125

3-AminoN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propionamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido (L) 2-*terc*-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoico por ácido 3-*terc*-butoxicarbonilamino-propiónico en el Ejemplo 123. EM (DCI) m/e 448 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,05 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75-7,81 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,11, 1,25 Hz, 1H), 7,21-7,24 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,08 (t, J = 6,40 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,71 Hz, 2H).

40 Ejemplo 126

N-[3-(3-Metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)acetamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido (3-metil-3H-imidazol-4-il)-acético en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 499 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,17 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 5H), 6,96 (d, J = 8,74 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,80 (s, 2H).

50 Ejemplo 127

2-(3H-Imidazol-4-il)N[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido (3H-imidazol-4-il)-acético en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 485 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,18 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,20-7,35 (m, 6H), 6,96 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,83 (s, 2H).

60 Ejemplo 128

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]tiofeno-3-carboxamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido tiofeno-3-carboxílico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 487 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,98 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,60-7,64 (m, 2H), 7,53 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,29-7,31 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

Ejemplo 129

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-1H-pirrol-2-carboxamida

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido 1H-pirrol-2-carboxílico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 470 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,57 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,26-7,31 (m, 2H), 6,93-7,02 (m, 3H), 6,15 (m, 1H), 4,04 (s, 3H).

10 Ejemplo 130

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido 2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 498 (M+H)⁺; RMN ¹H (300) MHz, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,80 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,58, 2,34 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

20

Ejemplo 131

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido 1,3-tiazol-4-carboxílico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 488 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,98-8,02 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53-7,56 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

30 Ejemplo 132

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-1H-pirazol-5-carboxamida

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido 1H-pirazol-5-carboxílico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 471 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,35 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53-7,56 (m, 3H), 7,31-7,36 (m, 5H), 7,30 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

40 Ejemplo 133

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-1H-pirazol-4-carboxamida

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido 1H-pirazol-4-carboxílico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 471 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,42, 2,18 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

Ejemplo 134

- 50 N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]isonicotinamida

- El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido isonicotínico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 482 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,43 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,78 (d, J = 5,93 Hz, 1H), 8,01-8,02 (m, 2H), 7,81-7,84 (m, 3H), 7,53 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 5H), 7,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

55

Ejemplo 135

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-3-pirrolidin-1-ilpropanamida

60

- El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido 3-pirrolidin-1-ilpropiónico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 502 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 7,31-7,34 (m, 3H), 7,21-7,23 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,42-3,54 (m, 4H), 3,06 (m, 2H), 2,77 (t, J = 7,02 Hz, 2H), 2,01-2,03 (m, 2H), 1,85-1,87 (m, 2H).

65

Ejemplo 136

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-3-piperidin-1-ilpropanamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido 3-piperidin-1-ilpropiónico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 516 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,42, 2,18 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,42-3,54 (m, 4H), 2,92-2,94 (m, 2H), 2,78 (t, J = 7,02 Hz, 2H), 2,61-2,63 (m, 2H), 1,81-1,83 (m, 2H), 1,64-1,66 (m, 2H).

10

Ejemplo 137

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-3-morfolin-4-ilpropanamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido 3-morfolin-4-ilpropiónico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 518 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,06 (s, 1H), 9,99 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,42, 2,18 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 3,98-4,03 (m, 7H), 3,64-3,67 (m, 2H), 3,42-3,44 (m, 2H), 3,10-3,12 (m, 2H), 2,79-2,81 (m, 2H).

20

Ejemplo 138

(2R)-2-hidroxiN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-4-fenilbutanamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido (2R)-2-hidroxi-4-fenilbutanoico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 539 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,34-7,35 (m, 2H), 7,17-7,34 (m, 6H), 6,94 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 5,78 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,98-4,01 (m, 1H), 3,27-3,29 (m, 2H), 2,69-2,70 (m, 2H).

30

Ejemplo 139

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-3-(fenilsulfonil)propanamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido 3-(fenilsulfonil)propanoico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 573 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93-9,94 (m, 2H), 8,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,90-7,92 (m, 3H), 7,74-7,80 (m, 2H), 7,65-7,68 (m, 2H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,74, 2,18 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,57-3,60 (m, 2H), 2,64-2,66 (m, 2H).

40

Ejemplo 140

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-[(4-metilfenil)sulfonil]amino]acetamida

45

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido [(4-metilfenil)sulfonil]amino]acético en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 588 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,69-7,80 (m, 2H), 7,53 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,33-7,37 (m, 5H), 7,29 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,08-7,09 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 2,35 (s, 2H).

50

Ejemplo 141

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]piridin-2-carboxamida

55

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido piridin-2-carboxílico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 482 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,72 (d, J = 4,68 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 8,00-8,06 (m, 4H), 7,81 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,62 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,58, 2,73 Hz, 1H), 7,35-7,36 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,74 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

60

Ejemplo 142

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]nicotinamida

65

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido nicotínico en el Ejemplo 122.

EM (DCI) m/e 482 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,75 (dd, J = 4,84, 1,72 Hz, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53-7,57 (m, 2H), 7,48 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 4H), 7,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H).

5 **Ejemplo 143**

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-piridin-3-ilacetamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido piridin-3-il-acético en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 496 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,11 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,61 (d, J = 4,06 Hz, 1H), 8,00-8,04 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 7,96, 5,15 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,20 (dd, J = 8,74, 2,18 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,74 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,78 (s, 2H).

15 **Ejemplo 144**

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido (4-metil-piperazin-1-il)acético en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 517 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 7,96-8,02 (m, 2H), 7,80 (dd, J = 8,11, 2,50 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 4H), 7,18 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,89-3,55 (m, 13H).

25 **Ejemplo 145**

3-etoxiN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido 3-etoxi-propiónico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 517 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,18 (dd, J = 8,59, 1,59 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,63 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,42 (c, J = 7,06 Hz, 2H), 2,48-2,52 (m, 2H), 1,09 (t, J = 7,06 Hz, 1H).

35 **Ejemplo 146**

(2R)N[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido (R) 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 488 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34-7,35 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,73, 2,18 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,74 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,95-2,32 (m, 4H).

45 **Ejemplo 147**

4-metoxiN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]ciclohexanocarboxamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido 4-metoxi-ciclohexanocarboxílico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 517 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,28-7,31 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,21-3,24 (m, 4H), 0,95-2,26 (m, 8H).

55 **Ejemplo 148**

(2R)-2-metoxiN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-fenila-cetamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido (R) metoxi-fenil-acético en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 525 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 6H), 7,29 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,73, 2,18 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).

65 **Ejemplo 149**

(2S)-2-metoxiN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-fenila-cetamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido (R) metoxi-fenil-acético en el

Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 525 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45-7,47 (m, 2H), 7,33-7,39 (m, 6H), 7,29 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,73, 2,18 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,55 (s, 3H).

5 Ejemplo 150

N-(2-([3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]amino)-2-oxoetil)-2-furamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido [(furan-2-carbonil)-amino]acético en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 528 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,55 (t, J = 5,93 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,42, 2,18 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 3,43, 1,56 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,98 (d, J = 5,93 Hz, 2H).

15 Ejemplo 151

1-acetilN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]piperidine-4-carboxamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido 1-acetil-piperidin-4-carboxílico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 530 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,73, 2,18 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,84 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,50-2,56 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,72,78 (m, 2H), 1,56-1,57 (m, 1H), 1,43 (m, 1H).

25 Ejemplo 152

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-N'-fenilpentanodiamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido 5-anilino-5-oxopentanoico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 566 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,70 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 4H), 7,18-7,20 (m, 1H), 7,01 (t, J = 7,33 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,32-2,37 (m, 4H), 1,87-1,90 (m, 2H).

35 Ejemplo 153

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-ill-2-[4-(metilsulfonyl)fenil]acetamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por (4-metanosulfonyl-fenil)-acético en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 573 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,11 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,73, 2,18 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,19 (s, 3H).

45 Ejemplo 154

(2S)N[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-ill-5-oxopirrolidin-2-carboxamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido (S) 5-oxo-pirrolidin-2-carboxílico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 488 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34-7,35 (m, 2H), 7,28-7,30 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,73, 2,18 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,74 Hz, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,95-2,32 (m, 4H).

55 Ejemplo 155

4-(8-amino-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)-2-metoxibenzonitrilo

Ejemplo 155A

60 8-amino-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6D por el Ejemplo 7C en el Ejemplo 54A. EM (DCI) m/e 352 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 155B4-(8-amino-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)-2-metoxibenzonitrilo

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol y el Ejemplo 9 por el Ejemplo 155A y 4-yodo-2-metoxi-benzonitrilo, respectivamente, en el Ejemplo 10. EM (DCI) m/e 357 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,60-6,64 (m, 2H), 4,02 (s, 3H).

10

Ejemplo 156(2S)N[3-(4-ciano-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metoxi-2-fenilacetamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 120 y ácido dimetilaminoacético por el Ejemplo 155B y ácido (2S)-metoxi(fenil)acético, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 505 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,18 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,31-7,39 (m, 6H), 7,27 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,58, 2,34 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,74 Hz, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,02(s, 3H), 3,35 (s, 3H).

20

Ejemplo 157N-[3-(4-ciano-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-3-piperidin-1-ilpropanamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 120 y ácido dimetilaminoacético por el Ejemplo 155B y ácido 3-piperidin-1-ilpropiónico, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 496 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d₆) δ 10,01 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,27, 1,40 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,56-2,58 (m, 2H), 2,35-2,43 (m, 6H), 1,50-1,52 (m, 4H), 1,38-1,40 (m, 2H).

30

Ejemplo 158N-[3-(4-ciano-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]metanosulfonamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7C por el Ejemplo 155B en el Ejemplo 42A. EM (DCI) m/e 435 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,42 (s. is). 7,28-7,34 (m, 3H), 6,98 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,92 (s, 3H).

40

Ejemplo 1598-amino-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol y el Ejemplo 9 por el Ejemplo 155A y 1-cloro-4-yodo-2-metoxi-benceno, respectivamente, en el Ejemplo 10. EM (DCI) m/e 366 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 6,68-6,72 (m, 2H), 3,96 (s, 3H).

50

Ejemplo 160N-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-3-piperidin-1-ilpropanamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 120 y ácido dimetilaminoacético por el Ejemplo 159 y ácido 3-piperidin-1-ilpropiónico, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 506 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d₆) δ 10,10 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,17-7,23 (m, 5H), 6,92 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,57 (m, 2H), 2,35-2,42 (m, 6H), 1,49-1,51 (m, 4H), 1,38-1,40 (m, 2H).

60

Ejemplo 161

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-oxipirrolidin-1-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 **Ejemplo 161A**

4-cloroN(3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)butanamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ por cloruro de 4-cloro-butirilo en el Ejemplo 42A. EM (DCI) m/e 365 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,48, 2,37 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 3,68 (t, J = 6,61 Hz, 2H), 2,43 (t, J = 7,29 Hz, 2H), 1,97-2,05 (m, 2H).

15 **Ejemplo 161B**

3-cloro-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

20 Se disolvió sodio (0,138 g, 6 mmol) en 15 ml de EtOH anhidro a 0 °C. A esta solución se añadió el Ejemplo 161A. La solución se agitó durante una noche y el precipitado se recogió por filtración para dar 0,154 g del compuesto del título. EM (DCI) m/e 328 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,73, 2,50 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 7,02 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 7,95 Hz, 2H), 2,04-2,10 (m, 2H).

25 **Ejemplo 161C**

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 161B y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 445 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 3H), 7,28-7,31 (m, 1H), 7,25 (dd, J = 8,75, 2,30 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,90 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,74 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 8,13 Hz, 2H), 2,01-2,08 (m, 2H).

35 **Ejemplo 162**

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-oxopiperidin-1-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

40 **Ejemplo 162A**

5-cloroN(3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)pentanamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ por cloruro de 5-cloro-pentanoilo en el Ejemplo 42A. EM (DCI) m/e 379 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 3,62-3,67 (m, 2H), 2,24-2,32 (m, 2H), 1,61-1,76 (m, 4H).

50 **Ejemplo 162B**

3-cloro-8-(2-oxopiperidin-1-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

55 Se disolvió sodio (0,200 g, 8,7 mmol) en 25 ml de EtOH anhidro a 0 °C. A esta solución se añadió el Ejemplo 162A. La solución se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución se enfrió a temperatura ambiente y el precipitado se recogió por filtración para dar 0,196 g del compuesto del título. EM (DCI) m/e 342 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,92-6,96 (m, 2H), 6,85-6,88 (m, 2H), 3,50 (t, J = 5,61 Hz, 2H), 2,35 (t, J = 6,24 Hz, 2H), 1,81-1,86 (m, 4H).

60 **Ejemplo 162C**

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-oxopiperidin-1-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 162B y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 459 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,05(s, 1H), 8,01 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,00 (m, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,51 (t, J = 5,37 Hz, 2H), 2,36 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 1,79-1,83 (m, 4H).

Ejemplo 163

3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 **Ejemplo 163A**

4-cloroN[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]butanamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7C y CH₃SO₂Cl por el Ejemplo 159 y cloruro de 5-cloropentanoilo, respectivamente, en el Ejemplo 42A. EM (DCI) m/e 471 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 (d, J = 4,37 Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 5H), 6,93 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 3,62-3,67 (m, 2H), 2,24-2,32 (m, 2H), 1,61-1,76 (m, 2H).

15 **Ejemplo 163B**

3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 162A por el Ejemplo 163A en el Ejemplo 162B. EM (DCI) m/e 434 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,29 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,74 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 8,13 Hz, 2H), 2,00-2,08 (m, 2H).

25 **Ejemplo 164**

3-cloroN[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propano-1-sulfonamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7C y CH₃SO₂Cl por el Ejemplo 159 y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo, respectivamente, en el Ejemplo 42A. EM (DCI) m/e 507 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,59, 2,59 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,71 (t, J = 6,60 Hz, 2H), 3,13-3,17 (m, 2H), 2,08-2,12 (m, 2H).

35 **Ejemplo 165**

N-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-1-fenilmetanosulfonamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7C y CH₃SO₂Cl por el Ejemplo 159 y cloruro de fenilmetanosulfonilo, respectivamente, en el Ejemplo 42A. EM (DCI) m/e 521 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,33-7,37 (m, 4H), 7,20-7,30 (m, 5H), 6,96-6,99 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 8,59, 2,45 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,96 (s, 3H).

45 **Ejemplo 166**

3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 162A por el Ejemplo 164 en el Ejemplo 162B. EM (DCI) m/e 470 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,22 Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,02 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,63 (t, J = 6,56 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 7,48 Hz, 2H), 2,35-2,40 (m, 2H).

55 **Ejemplo 167**

2,2,2-trifluoroN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]etanosulfonamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7C y CH₃SO₂Cl por el Ejemplo 120 y cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo, respectivamente, en el Ejemplo 42A. EM (DCI) m/e 523 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (s, 1H), 7,98-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,29-7,35 (m, 4H), 6,97 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,31-4,33 (m, 2H), 4,03 (s, 3H).

65 **Ejemplo 168**

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7C y CH₃SO₂Cl por el Ejemplo 120 y cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo, respectivamente, en el Ejemplo 42A. EM (DCI) m/e 521 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-

δ 9,99 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (J=1,56 Hz, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 6,84-6,86 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8,58, 2,34 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,64 (s, 3H).

5 Ejemplo 169

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-1-fenilmetanosulfonamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7C y $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ por el Ejemplo 120 y cloruro de fenilmetanosulfonilo, respectivamente, en el Ejemplo 42A. EM (DCI) m/e 531 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,97 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,27-7,38 (m, 8H), 6,97-6,99 (m, 2H), 6,80 (dd, J = 8,29, 2,46 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,03 (s, 3H).

15 Ejemplo 170

3-cloroN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propano-1-sulfonamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7C y $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ por el Ejemplo 120 y cloruro de 3-cloropropano-1-sulfonilo, respectivamente, en el Ejemplo 42A. EM (DCI) m/e 517 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,98 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,01-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,30-7,35 (m, 3H), 6,98 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,54, 2,44 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,71 (t, J = 3,71 Hz, 2H), 3,13-3,15 (m, 2H), 2,06-2,13 (m, 2H).

25 Ejemplo 171

8-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 162A por el Ejemplo 170 en el Ejemplo 162B. EM (DCI) m/e 481 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,93 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34-7,35 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,42, 2,50 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,63 (t, J = 6,39 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 2,34-2,41 (m, 2H).

35 Ejemplo 172

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-3-morfolin-4-ilpropano-1-sulfonamida

40 Una mezcla del Ejemplo 170 (10,0 mg, 0,0168 mmol), morfolina (9,0 mmg, 0,112 mmol) en 5 ml de tolueno y 1 ml de dioxano se calentó a reflujo durante una noche. Los disolventes se retiraron a presión reducida y el residuo se purificó por HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{CN}/0$, TFA al 1 % en H_2O) para dar el compuesto del título. EM (DCI) m/e 568 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,97 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,01-8,03 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,58, 2,34 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,88-3,92 (m, 2H), 3,63-3,70 (m, 4H), 3,00-3,20 (m, 6H), 2,03-2,05 (m, 2H).

45 Ejemplo 173

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-3-piperidin-1-ilpropano-1-sulfonamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo morfolina por piperidina en el Ejemplo 172. EM (DCI) m/e 566 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,97 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,07 (a, 1H), 8,01-8,03 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31-7,38 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,73, 2,18 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,12-3,15 (m, 4H), 2,79-2,84 (m, 2H), 1,99-2,05 (m, 2H), 1,75-1,78 (m, 2H), 1,33-1,60 (m, 4H).

55 Ejemplo 174

3-(dietilamino)N[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propano-1-sulfonamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo morfolina por dietilamina en el Ejemplo 172. EM (DCI) m/e 554 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,98 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,15 (a, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,45 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,44, 2,30 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,06-3,17 (m, 8H), 1,96-2,01 (m, 2H), 1,15 (t, J = 7,36 Hz, 6H).

Ejemplo 175

3-(dimetilamino)N[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propano-1-sulfonamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo morfolina por dimetilamina en el Ejemplo 172. EM (DCI) m/e 526 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,97 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,43 (a, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,00 (d, J = 8,59, Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,46, Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,59, 2,46 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,06-3,17 (m, 4H), 1,96-2,03 (m, 2H).

Ejemplo 176

1-cloroN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]metanosulfonamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7C y CH₃SO₂Cl por el Ejemplo 120 y cloruro de cloro-metanosulfonilo, respectivamente, en el Ejemplo 42A. EM (DCI) m/e 489 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,18 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 3H), 6,99 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,58, 2,34 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 4,03 (s, 3H).

Ejemplo 177

N[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-4-morfolin-4-ilbenzamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético por ácido 4-morfolin-4-ilbenzoico en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 566 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,73 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,28-7,32 (m 2H), 7,01 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 6,97 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,74-3,76 (m, 4H), 3,24-3,27 (m, 4H).

Ejemplo 178

7-amino-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 178A

2-[(5-amino-2-nitrofenil)amino]-4-clorobenzoato de metilo

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-bromo-2-nitroanilina por 4-nitro-benceno-1,3-diamina en el Ejemplo 2A. EM (DCI) m/e 322 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,11 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 6,61 (d, J = 2,37 Hz, 1H), 6,28 (dd, J = 9,32, 2,20 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

Ejemplo 178B

4-cloro-2-[(2,5-diaminofenil)amino]benzoato de metilo

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 178A en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 292 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,83 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,65, 2,20 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,81 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 6,35-6,38 (m, 2H), 4,41 (s, 3H), 4,11 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

Ejemplo 178C

7-amino-3-cloro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 5B por el Ejemplo 178B en el Ejemplo 5C. EM (DCI) m/e 260 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,31, 2,20 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,13-6,20 (m, 2H), 4,94 (s, 2H).

Ejemplo 178D

7-amino-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por el Ejemplo 178C y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 377 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 6,66 (d, J =

8,42 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,16 (dd, J = 8,42, 2,50 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,03 (s, 3H).

Ejemplo 179

5 3-cloroN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]propano-1-sulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7C y CH₃SO₂Cl por el Ejemplo 178D y cloruro de 3-cloro-
propano-1-sulfonilo, respectivamente, en el Ejemplo 42A. EM (DCI) m/e 517 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
10 δ 9,84 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz,
1H), 7,40 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,18 Hz,
1H), 6,93 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,58, 2,34 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,72 (t, J = 6,55 Hz, 2H), 3,14-3,20 (m,
2H), 2,08-2,13 (m, 2H).

Ejemplo 180

15 N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-1-fenilmetanosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7C y CH₃SO₂Cl por el Ejemplo 178D y cloruro de
fenilmetanosulfonilo, respectivamente, en el Ejemplo 42A. EM (DCI) m/e 531 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆)
20 δ 9,76 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (d, J =
1,56 Hz, 1H), 7,20-7,29 (m, 7H), 6,93 (d, J = 2,18, Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,42, 2,18 Hz,
1H), 4,34 (s, 2H), 3,97 (3, 2H).

Ejemplo 181

25 1-(4-clorofenil)N[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]metanosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7C y CH₃SO₂Cl por el Ejemplo 178D y cloruro de 4-
clorofenilmetanosulfonilo, respectivamente, en el Ejemplo 42A. EM (DCI) m/e 566 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz,
30 DMSO- d₆) δ 9,76 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H),
7,21-7,35 (m, 6H), 6,90 (d, J = 2,18, Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,58, 2,34 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H),
3,97 (s, 3H).

Ejemplo 182

35 N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-1-metil-1H-imidazol-4-sulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7C y CH₃SO₂Cl por el Ejemplo 178D y cloruro de 1-metil-
1H-imidazol-4-sulfonilo, respectivamente, en el Ejemplo 42A. EM (DCI) m/e 521 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-
40 d₆) δ 10,04 (s, 1H), 9,75 (s, 1H), 8,00-8,03 (m, 3H), 7,77-7,80 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,51 (d, J = 1,56 Hz, 1H),
7,39 (m, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,50, Hz, 1H), 6,79 (d, J =
8,73 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,58, 2,34 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,97 (s, 3H).

Ejemplo 183

45 N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]metanosulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 7C por el Ejemplo 178D en el Ejemplo 42A. EM (DCI) m/e
50 521 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,80
(d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 7,32 (dd, J
= 8,11, 1,87 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,18, Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,58, 2,34 Hz, 1H), 4,04 (s,
3H), 2,95 (s, 3H).

Ejemplo 184

55 N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-3-morfolin-4-ilpropano-1-sulfonamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 170 por el Ejemplo 179 en el Ejemplo 172. EM (DCI) m/e
60 568 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,80
(d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,39 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 6,98 (d, J = 2,18, Hz, 1H), 6,92 (d, J =
8,42, Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,42, 2,18 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,96-3,98 (m, 2H), 3,58 (m, 2H), 3,13-3,17 (m, 8H), 3,00-
3,02 (m, 2H), 2,02-2,04 (m, 2H).

65

Ejemplo 185

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-3-piperidin-1-ilpropano-1-sulfonamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 170 y morfolina por el Ejemplo 179 y piperidina, respectivamente, en el Ejemplo 172. EM (DCI) m/e 566 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,04 (a, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 6,93 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,58, 2,34 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,02-3,10 (m, 4H), 2,73-2,78 (m, 2H), 1,95-1,99 (m, 2H), 1,67-1,71 (m, 2H), 1,26-1,55 (m, 4H).

Ejemplo 186

15 3-(dietilamino)N[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]propano-1-sulfonamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 170 y morfolina por el Ejemplo 179 y dietilamina, respectivamente, en el Ejemplo 172. EM (DCI) m/e 554 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,11 (a, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,31-7,34 (m, 2H), 6,99 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,58, 2,34 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,05-3,18 (m, 10H), 1,95-2,01 (m, 2H), 1,13 (t, J = 71,7 Hz, 6H).

Ejemplo 187

25 3-(dimetilamino)N[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]propano-1-sulfonamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 170 y morfolina por el Ejemplo 179 y dimetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 172. EM (DCI) m/e 526 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,12 (a, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H), 6,74 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 8,42, 2,50 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,82-2,92 (m, 4H), 2,49 (s, 6H), 1,74-1,79 (m, 2H).

Ejemplo 188

N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]tetrahidro-2H-piran-4-carboxamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 120 y ácido dimetilaminoacético por el Ejemplo 179 y ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 489 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 6,93-6,95 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,87-3,91 (m, 2H), 3,30-3,36 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 1,63-1,68 (m, 4H).

Ejemplo 189

8-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 189A

50 3-cloro-8-(1-hidroxi-1-metiletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

55 El Ejemplo 1B (0,180 g, 0,60 mmol) en 20 ml de THF se trató gota a gota con MeMgBr 3,0 M (1,6 ml, 4,8 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante una noche. La reacción se interrumpió cuidadosamente con MeOH y la mezcla se vertió en agua. A esta solución se añadieron 5 ml de una solución concentrada de HCl y la mezcla se extrajo varias veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con 3:7 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 0,108 g (60 %) del compuesto del título. EM (DCI) m/e 303 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,56 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,29, 1,84 Hz, 1H), 6,64-6,68 (m, 2H), 4,65 (s, 1H), 1,12 (s, 6H).

Ejemplo 189B8-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B y 2- metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por el Ejemplo 189A y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 420 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,00 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,21-7,34 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,03 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).

10

Ejemplo 1908-(1-etil-1-hidroxiopropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona**Ejemplo 190A**3-cloro-8-(1-etil-1-hidroxiopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo MeMgBr por EtMgBr en el Ejemplo 189A. EM (DCI) m/e 331 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 6,87-6,90 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 1,60-1,70 (m, 4H), 0,61-0,66 (m, 6H).

Ejemplo 190B8-(1-etil-1-hidroxiopropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por el Ejemplo 190A y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 12. EM (DCI) m/e 448 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,13, 1,69 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 1,62-1,65 (m, 4H), 0,63 (t, J = 7,36 Hz, 6H).

Ejemplo 1918-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-(piridin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

40 Una mezcla del Ejemplo 189A (60 mg, 0,20 mmol), 4-aminopiridina (26 mg, 0,24 mmol), Pd₂(dba)₃ (9,2 mg, 0,01 mmol), CyMAP (11,8 mg, 0,03 mmol) y Cs₂CO₃ (78 mg, 0,24 mmol) en 2 ml de dioxano se calentó a 85 °C durante una noche. Después de enfriarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se repartió entre EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 100:5:1 de EtOAc/MeOH/NH₄OH para proporcionar 54 mg (75 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 361 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,49 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,29 (d, J = 4,68 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,99-7,03 (m, 3H), 6,86-6,89 (m, 2H), 6,63 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 4,68 (s, 1H), 1,36 (m, 6H).

45

Ejemplo 1923-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-8-(1-hidroxi-1-metiletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

50

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-aminopiridina por 2-cloro-4-aminopiridina en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 395 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,07 (d, J = 4,99 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,98-7,01 (m, 3H), 6,85-6,89 (m, 2H), 6,64 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 1,35 (m, 6H).

55

Ejemplo 1934-[[8-(1-hidroxi-1-metiletil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il]amino]piridin-2-carbonitrilo**Ejemplo 193A**4-aminopiridin-2-carbonitrilo

60

Una mezcla de 2-cloro-piridin-4-ilamina (0,642 g, 5 mmol), Zn(CN)₂ (0,323 g, 2,75 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (0,288 g, 0,025 mmol) en 5 ml de DMF se calentó a 145 °C durante 20 horas. Después de enfriarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo y H₂O. La fase acuosa se extrajo con más cantidad de

65

acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 9:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 0,29 g (20 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 120 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,08 (d, J = 5,76 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,34 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 5,76, 2,37 Hz, 1H), 6,59 (s, 2H).

Ejemplo 193B

4-[[8-(1-hidroxi-1-metiletil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il]amino]piridin-2-carbonitrilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-aminopiridina por el Ejemplo 193A en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 386 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,57 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,61 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 5,77, 2,34 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,00-7,01 (m, 1H), 6,86-6,88 (m, 2H), 6,66 (dd, J = 8,73, 1,87 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 1,35 (s, 6H).

Ejemplo 194

8-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-(pirimidin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-aminopiridina por pirimidin-4-ilamina en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 362 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,34 (d, J = 4,60 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,94-7,09 (m, 4H), 6,88 (d, J = 4,91 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 1,37 (s, 6H).

Ejemplo 195

8-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-[(2,3,5,6-tetrafluoropiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-aminopiridina por 2,3,5,6-tetrafluoro-piridin-4-ilamina en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 433 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,60 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,00-6,03 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 1,36 (s, 6H).

Ejemplo 196

8-(1-etil-1-hidroxipropil)-3-(piridin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A por el Ejemplo 190A en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 389 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,52 Hz, 1H), 6,99-7,03 (m, 2H), 6,89 (m, 2H), 6,62 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 1,61-1,64 (m, 4H), 0,64 (s, 6H).

Ejemplo 197

3-[(2-aminopirimidin-4-il)amino]-8-(1-hidroxi-1-metiletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-aminopiridina por pirimidin-2,4-diamina en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 377 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,47 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,61 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,01 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,23 (s, 2H), 6,07 (d, J = 5,93 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 1,35 (s, 6H).

Ejemplo 198

3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-8-(1-etil-1-hidroxipropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 190A y 2-cloro-4-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 423 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9,53 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,07 (d, J = 5,93 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,98-7,01 (m, 3H), 6,86-6,89 (m, 3H), 6,63 (dd, J = 8,73, 2,18 Hz, 1H), 4,37 (s, 1H), 1,62-1,64 (m, 4H), 0,63 (t, J = 7,33 Hz, 6H).

Ejemplo 199

8-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-[(2,3,6-trifluoropiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 **Ejemplo 199A**

2,3,6-trifluoropiridin-4-amina

Una mezcla de 3-cloro-2,5,6-trifluoro-piridin-4-ilamina (1,82 g, 10 mmol), Pd al 5 %/C (0,5 g) y Et₃N (3,04 g, 30 mmol) en 50 ml de MeOH se equipó con un globo de gas de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se repartió entre acetato de etilo y H₂O. La fase acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 7:3 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 1,33 g (90 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 149 (M+H)⁺.

Ejemplo 199B

8-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-[(2,3,6-trifluoropiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-aminopiridina por Ejemplo 199A en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 423 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,62 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,88-6,91 (m, 3H), 6,77-6,80 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 1,36 (s, 6H).

25 **Ejemplo 200**

3-[(2-[(2-cloropiridin-4-il)amino]piridin-4-il)amino]-8-(1-hidroxi-1-metiletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se aisló como un segundo producto en el Ejemplo 192. EM (DCI) m/e 487 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,04 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,41 (s, J = 4,99 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,61-6,66 (m, 3H), 4,86 (s, 1H), 1,35 (s, 6H).

35 **Ejemplo 201**

2-metil-2-{11-oxo-3-[(2,3,6-trifluoropiridin-4-il)amino]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}propanoato de metilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-aminopiridina y el Ejemplo 189A por el Ejemplo 199A y el Ejemplo 266F, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 487 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,89-6,95 (m, 4H), 6,82 (d, J = 4,27 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,54, 2,14 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).

45 **Ejemplo 202**

2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)-2-{11-oxo-3-[(2,3,6-trifluoropiridin-4-il)amino]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}propanamida

50 **Ejemplo 202A**

ácido 2-(3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)-2-metilpropanoico

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 266F en el Ejemplo 13. EM m/e (DCI) 331 (M+H)⁺.

Ejemplo 202B

2-(3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)-2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 202A y 4-(4-morfolino)anilina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM m/e (DCI) 490 (M+H)⁺.

Ejemplo 202C

2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)-2-{11-oxo-3-[(2,3,6-trifluoropiridin-4-il)amino]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}propanamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 202B y el Ejemplo 199A, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 603 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,90-6,92 (m, 3H), 6,45-6,84 (m, 4H), 3,69-3,71 (m, 4H), 2,99-3,01 (m, 4H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo 203

2-{3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}-2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida

Ejemplo 203A

2,6-Difluoro-piridin-4-ilamina

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-cloro-2,5,6-trifluoro-piridin-4-ilamina por 3,5-dicloro-2,6-difluoro-piridin-4-ilamina en el Ejemplo 199A. EM (DCI) m/e 183 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 6,84 (s, 2H), 6,03 (s, 2H).

Ejemplo 203B

2-{3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}-2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 202B y el Ejemplo 203A, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 585 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 6,88-6,91 (m, 3H), 6,82 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 6,66 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 3,69-3,71 (m, 4H), 2,99-3,01 (m, 4H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo 204

3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-(2-hidroxietil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 204A

3-cloro-8-(2-hidroxietil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Una mezcla del Ejemplo 6D (6,32 g, 20 mmol) en 100 ml de THF se trató con LiAlH₄ 1,0 M en THF (35 ml, 35 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min más, se inactivó con MeOH y se concentró al vacío. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua de pH = 3. La fase acuosa se extrajo dos veces con más cantidad de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 1:9 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 5,18 g (90 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 289 y 291 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆) δ 9,83 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,81-6,84 (m, 3H), 4,59 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,51-3,53 (m, 2H), 2,58 (t, J = 6,9 Hz, 2H).

Ejemplo 204B

3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-(2-hidroxietil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 204A y el Ejemplo 203A, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 383 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,77-6,80 (m, 2H), 6,69-6,71 (m, 2H), 6,59 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 4,49 (t, J = 4,99 Hz, 1H), 3,41-3,45 (m, 2H), 2,49 (t, J = 7,02 Hz, 2H).

Ejemplo 205

ácido 2-{3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}-2-metilpropanoico

5 **Ejemplo 205A**

2-{3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}-2-metilpropanoato de metilo

10 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 266F y el Ejemplo 203A, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 439 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,88-6,95 (m, 4H), 6,68 (dd, J = 8,42, 2,18 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 3,58 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).

15 **Ejemplo 205B**

ácido 2-{3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}-2-metilpropanoico

20 Una mezcla del Ejemplo 205A (0,52 g, 1,18 mmol) y LiOH (0,144 g, 6,0 mmol) en 20 ml de THF y 20 ml de H₂O se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriarse la solución a temperatura ambiente, la solución se neutralizó con HCl al 10 % y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título. EM (DCI) m/e 425 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,27 (a, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,96-6,99 (m, 3H), 6,74 (dd, J = 8,73, 2,18 Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 1,46 (s, 6H).

25

Ejemplo 206

3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-7-morfolin-4-il-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina el Ejemplo 450B y el Ejemplo 203A, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 439 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 6,83 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 6,53-6,57 (m, 4H), 6,57 (s, 2H), 3,71-3,73 (m, 4H), 2,98-3,00 (m, 4H).

35 **Ejemplo 207**

7-morfolin-4-il-3-[(2,3,6-trifluoropiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 450B y el Ejemplo 199A, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 442 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,53 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,78-6,84 (m, 3H), 6,53-6,55 (m, 2H), 3,71-3,73 (m, 4H), 2,98-3,00 (m, 4H).

45 **Ejemplo 208**

3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 208A

50 3-cloro-8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 6D en el Ejemplo 189A. EM (DCI) m/e 317 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 6,78-6,85 (m, 3H), 4,21 (s, 1H), 2,49 (s, 2H), 1,01 (s, 6H).

55

Ejemplo 208B

3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 208A y el Ejemplo 203A, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 411 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (d, J = 7,17 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 2,49 (s, 2H), 1,02 (s, 6H).

65

Ejemplo 209

11-oxo-3-(piridin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}acetato de metilo

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A por el Ejemplo 6D en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 375 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,49 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,77-6,80 (m, 3H), 3,53 (s, 3H), 3,47 (s, 2H).

10 Ejemplo 210

{3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}acetato de metilo

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 6D y 2-cloro-4-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 409 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,09 (d, J = 6,14 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,00-7,01 (m, 2H), 6,82-6,92 (m, 4H), 6,66 (d, J = 8,90 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,52 (s, 2H).

Ejemplo 211

20

{3-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}acetato de metilo

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 6D y 2-metil-4-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 389 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,81 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,37 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H), 6,93-6,94 (m, 2H), 6,82-6,87 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

Ejemplo 212

30 3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 9 y 2-cloro-4-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 334 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,09 (d, J = 6,14 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,70 Hz, 1H), 6,88-7,01 (m, 7H), 6,67 (dd, J = 8,59, 2,15, 1H).

Ejemplo 213

40 8-acetil-3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 213A

8-acetil-3-cloro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 45 El compuesto del título se aisló en forma de un producto menor en el Ejemplo 189A. EM (DCI) m/e 287 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,98 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 2H), 7,08 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 6,96 (dd, J = 8,59, 2,15 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H).

Ejemplo 213B

50

8-acetil-3-[(2-cloropiridin-4-vnamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 213A y 2-cloro-4-piridina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 378 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,00 (s, 1H), 8,59 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,57-7,58 (m, 2H), 7,45 (d, J = 5,61 Hz, 2H), 6,94-6,94 (m, 4H), 2,06 (s, 3H).

Ejemplo 214

60 ácido {3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}acético

- 65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 210 en el Ejemplo 13. EM (DCI) m/e 395 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,93 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,05-7,06 (m, 2H), 6,91-6,94 (m, 2H), 6,83-6,85 (m, 2H), 6,70 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 3,42 (s, 2H).

Ejemplo 215

3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-8-isopropenyl-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El compuesto del título se aisló en forma de un producto menor en el Ejemplo 192. EM (DCI) m/e 377 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,12-8,13 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,07-7,13 (m, 3H), 6,91-6,97 (m, 3H), 6,70 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 2,03 (s, 3H).

Ejemplo 216

10 2-{3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}N(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 214 y 4-morfolin-4-ilfenilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 556 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,08 (d, J = 6,55 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 9,05 Hz, 2H), 6,99-7,01 (m, 2H), 6,86-6,92 (m, 5H), 6,65 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 3,72-3,74 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,04-3,06 (m, 4H).

Ejemplo 217

3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 208A y 2-cloro-4-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 409 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,59 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,09 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,79-7,87 (m, 4H), 6,65 (d, J = 7,63 Hz, 1H), 4,25 (s, 1H), 2,12 (s, 2H), 1,04 (s, 6H).

Ejemplo 218

30 2-{3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}-2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 202B y 2-cloro-4-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 584 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,62 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,08 (d, J = 6,55 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,90 Hz, 2H), 6,99-7,02 (m, 3H), 6,86-6,92 (m, 5H), 6,65 (dd, J = 8,59, 2,15 Hz, 1H), 3,72-3,74 (m, 4H), 3,04-3,07 (m, 4H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 219

3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 161B y 2-cloro-4-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 420 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1H), 9,61 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,92-7,08 (m, 4H), 6,72 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,51-3,53 (m, 2H), 2,05-2,07 (m, 2H).

Ejemplo 220

50 {3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il}acetato de metilo

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 388D y 2-cloro-4-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 409 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08-8,10 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,00-7,02 (m, 2H), 6,88-6,89 (m, 3H), 6,78 (dd, J = 8,29, 1,84 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,59, 2,15 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

Ejemplo 221

60 8-[2-(piridin-2-iloxi)etil]-3-[(2,3,6-trifluoropiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-1H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 221A3-cloro-8-[2-(piridin-2-iloxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 Una mezcla del Ejemplo 204A (150 mg, 0,52 mmol), piridin-2(1H)-ona (96 mg, 1,0 mmol), PPh₃ (180 mg, 0,68 mmol) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (160 mg, 0,68 mmol) en 10 ml de THF se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 7:3 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 72 mg del producto deseado. Después, la columna se lavó con 100:3:1 de EtOAc/MeOH/NH₄OH para dar 79 mg de 3-cloro-8-[2-(2-oxo-2H-piridin-1-il)-etil]-5,10-dihidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona. EM (DCI) m/e 366 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,13-8,14 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65-7,68 (m, 2H), 7,05 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 6,89-6,95 (m, 5H), 6,76 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,38 (t, J = 6,86 Hz, 2H), 2,99 (t, J = 6,86 Hz, 2H).

Ejemplo 221B8-[2-(piridin-2-iloxi)etil]-3-[(2,3,6-trifluoropiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 221A y el Ejemplo 203A, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 478 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 8,14-8,15 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66-7,70 (m, 2H), 6,94-6,97 (m, 1H), 6,87-6,91 (m, 4H), 6,77-6,81 (m, 3H), 4,39 (t, J = 6,75 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 6,90 Hz, 2H).

Ejemplo 2228-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[(2,3,5-trifluorofenil)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 208A y el Ejemplo 203A, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 428 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,82-6,86 (m, 4H), 4,27 (s, 1H), 2,65 (s, 2H), 1,08 (s, 6H).

Ejemplo 2233-[(3,5-difluorofenil)amino]-7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona**Ejemplo 223A**N-(3-bromo-4-metoxifenil)acetamida

40 Una mezcla de 2-bromo-1-metoxi-4-nitro-benceno (5,7 g, 24,6 mmol) y SnCl₂•2H₂O (16,6 g, 73,7 mmol) en 100 ml de MeOH y 50 ml de HCl concentrado se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriarse la solución a temperatura ambiente, se extrajo varias veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con 100 ml de CH₂Cl₂ y se trató con exceso de Ac₂O y Et₃N a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título. EM (DCI) m/e 245 (M+H)⁺.

Ejemplo 223BN-(5-bromo-4-metoxi-2-nitrofenil)acetamida

50 Se añadió ácido nítrico concentrado (10 ml, >69 % puro) a acético anhídrido (50 ml) enfriado a -10 °C. La solución se trató en porciones con el Ejemplo 223A (5,08 g, 20,8 mmol) a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de -5 °C. La solución se agitó durante 1 hora mientras se calentaba a temperatura ambiente. La solución se vertió en una mezcla de hielo/agua y se extrajo varias veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con Na₂CO₃ al 10 % y salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 3:7 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 5,88 g (97 %) del compuesto del título. EM (DCI) m/e 290 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,11 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

Ejemplo 223C5-bromo-4-metoxi-2-nitroanilina

65 El Ejemplo 223B (5,4 g, 18,7 mmol) en 400 ml de MeOH y 10 ml de H₂SO₄ concentrado se calentó a reflujo durante 4 horas. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se separó, se

lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar 4,4 g del producto deseado. EM (DCI) m/e 248 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,48 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 223D

5

2-[(5-bromo-4-metoxi-2-nitrofenil)amino]-4-clorobenzoato de metilo

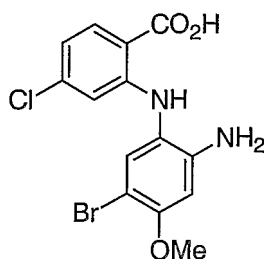
El compuesto del título se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por el Ejemplo 223C en el Ejemplo 1A. EM (DCI) m/e 248 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 7,91-7,95 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,32 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Ejemplo 223E

15

2-[(2-amino-5-bromo-4-metoxifenil)amino]-4-clorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 223D en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 248 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,71 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,70 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,28 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (s, 3H).



20

Ejemplo 223F

ácido 2-[(2-amino-5-bromo-4-metoxifenil)amino]-4-clorobenzoico

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 223E en el Ejemplo 13. EM (DCI) m/e 372 (M+H)⁺.

Ejemplo 223G

7-bromo-3-cloro-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Una mezcla del Ejemplo 223F (0,35 g, 0,94 mmol), HATU (0,430 g, 1,13 mmol) y exceso de Et₃N en 4 ml de DMF se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y H₂O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para dar 0,34 g del compuesto del título. EM (DCI) m/e 248 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,00 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,42, 2,18 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,73 (s, 3H).

35

Ejemplo 223H

3-(3-cloro-8-metoxi-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il)acrilato de metilo

Una mezcla del Ejemplo 223G (71 mg, 0,2 mmol), acrilato de metilo (64 mg, 0,8 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (33 mg, 0,04 mmol) y 1 ml de Et₃N en 3 ml de DMF se calentó a 110 °C durante una noche. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc cuando todavía estaba caliente, y se vertió en agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se trituró con 20 ml de 1:1 de EtOH/Acetona para dar 60 mg del compuesto del título. EM (DCI) m/e 359 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86-7,75 (m, 2H), 7,25 (s, 1H), 7,03 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,59, 1,84 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,35 (d, J = 15,96 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).

45

Ejemplo 223I

3-(3-cloro-8-metoxi-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il)propanoato de metilo

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 223H en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 361 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,68-2,71 (m, 2H), 2,49-2,52 (m, 2H).

Ejemplo 223J

3-cloro-7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 223I en el Ejemplo 189A. EM (DCI) m/e 361 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,39, 1,98 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,45-2,48 (m, 2H), 1,51-1,55 (m, 2H), 1,12 (s, 6H).

10 Ejemplo 223K

3-[(3,5-difluorofenil)amino]-7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 223J y el Ejemplo 203A en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 455 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 7,67 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,56-6,59 (m, 4H), 4,20 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,45-2,48 (m, 2H), 1,51-1,55 (m, 2H), 1,12 (s, 6H).

20 Ejemplo 224

7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 223J y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 478 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,39, 1,98 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,45-2,48 (m, 2H), 1,51-1,55 (m, 2H), 1,12 (s, 6H).

Ejemplo 225

- 30 3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-7-(3-hidroxiopropil)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 225A

3-cloro-7-(3-hidroxiopropil)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6D por el Ejemplo 223I en el Ejemplo 204A. EM (DCI) m/e 333 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,42, 2,18 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,39 (t, J = 5,15 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,37-2,41 (m, 2H), 2,44-2,50 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 2H).

40

Ejemplo 225B

3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-7-(3-hidroxiopropil)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 225A y Ejemplo 203A en el Ejemplo 191A. EM (DCI) m/e 427 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 7,62-7,68 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,67 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,57 (s, 2H), 4,42 (t, J = 5,15 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,37-3,41 (m, 2H), 2,44-2,50 (m, 2H), 1,59-1,65 (m, 2H).

50 Ejemplo 226

7-(3-hidroxiopropil)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 225A y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 450 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,40 (t, J = 5,15 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,38-3,42 (m, 2H), 2,44-2,50 (m, 2H), 1,61-1,64 (m, 2H).

60 Ejemplo 227

3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 227A3-[4-(acetilamino)fenil]propanoato de metilo

- 5 Se trató ácido 3-(4-aminofenil)propiónico (5,0 g, 30 mmol) en 100 ml de CH₂Cl₂ y 5 ml de MeOH gota a gota con TMSCHN₂ 2,0 M en hexano (40 ml, 80 mmol). Después de que cesara el burbujeo, los disolventes se retiraron al vacío. El residuo se diluyó con CH₂Cl₂ y se trató con exceso de Ac₂O y Et₃N. La solución se agitó durante una noche y se lavó con agua, salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título. EM (DCI) m/e 222 (M+H)⁺.

10

Ejemplo 227B3-[4-(acetilamino)-3-nitrofenil]propanoato de metilo

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 223A por el Ejemplo 227A en el Ejemplo 224B. EM (DCI) m/e 267 (M+H)⁺.

Ejemplo 227C20 3-(4-amino-3-nitrofenil)propanoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 223B por el Ejemplo 227B en el Ejemplo 223C. EM (DCI) m/e 225 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,78 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 2H), 6,94 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,74 (d, J = 7,29 Hz, 2H), 2,56-2,61 (t, J = 7,29 Hz, 2H).

25

Ejemplo 227D4-cloro-2-{[4-(3-metoxi-3-oxopropil)-2-nitrofenil]amino}benzoato de metilo

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por el Ejemplo 227C en el Ejemplo 1A. EM (DCI) m/e 393 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,77 (s, 1H), 8,01 (d, J = 1,69 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,56-7,65 (m, 2H), 7,41 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 8,81, 2,03 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,90 (t, J = 7,46 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,29 Hz, 2H).

35 **Ejemplo 227E**2-{[2-amino-4-(3-metoxi-3-oxopropil)fenil]amino}-4-clorobenzoato de metilo

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 227D en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 363 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 6,47 (dd, J = 7,97, 1,87 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 2,76 (t, J = 7,46 Hz, 2H), 2,61 (t, J = 7,29 Hz, 2H).

45 **Ejemplo 227F**3-(3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)propanoato de metilo

- 50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6C por el Ejemplo 227E en el Ejemplo 6D. EM (DCI) m/e 331 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 6,87-6,88 (m, 1H), 6,81-6,83 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,72 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,64 Hz, 2H).

Ejemplo 227G55 3-cloro-8-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 227F en el Ejemplo 189A. EM (DCI) m/e 331 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,44, 1,99 Hz, 1H), 6,86-6,89 (m, 1H), 6,78-6,81 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 2,46 (m, 2H), 1,54-1,58 (m, 2H), 1,10 (s, 6H).

Ejemplo 227H65 3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 227G y el Ejemplo

203A en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 425 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,84-6,88 (m, 2H), 6,75-6,77 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 8,59, 1,83 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 4,20 (s, 1H), 2,44-2,50 (m, 2H), 1,53-1,57 (m, 2H), 1,11 (s, 6H).

5 Ejemplo 228

8-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 227G y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 448 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,34-7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,79-6,81 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,48-2,50 (m, 2H), 1,56-1,59 (m, 2H), 1,12 (s, 6H).

15 Ejemplo 229

3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoato de metilo

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 227F y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 448 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,82-6,83 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,73 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,49 Hz, 2H).

25 Ejemplo 230

ácido 3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoico

30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 229 en Ejemplo 13. EM (IEN) m/e 434 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,04 (a, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,30-7,34 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 6,83 (d, J = 5,09 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,69 (t, J = 7,46 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 7,46 Hz, 2H).

35 Ejemplo 231

3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-N,N-dimetilpropanamida

40 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 230 y clorhidrato de N,N-dimetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 461 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,5 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,3 (m, 3H), 6,9 (m, 1H), 6,83 (d, J = 5,43 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,67 (t, J = 7,46, 2H), 2,50-2,52 (m, 2H).

45 Ejemplo 232

3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida

50 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 230 y 4-morfolin-4-ilfenilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 594 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,78 (s, 1H), 9,7 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,75-6,79 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,64 (a, m, 4H), 2,95 (a, m, 4H), 2,65-2,68 (m, 2H), 2,43-2,45 (m, 2H).

55 Ejemplo 233

8-(3-azetidín-1-il-3-oxopropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

60 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 230 y azetidina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 473 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,14, 1,7 Hz, 1H), 6,90 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (d, J = 7,46 Hz, 2H), 3,8 (t, J = 7,80 Hz, 2H), 2,65 (t, J = 7,63 Hz, 2H), 2,30 (t, J = 7,80 Hz, 2H), 2,12 (m, 2H).

Ejemplo 234

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(3-oxo-3-pirrolidin-1-ilpropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 230 y pirrolidina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 487 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,31, 1,86 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,35-3,24 (a, 4H), 2,69 (t, J = 7,63 Hz, 2H), 2,44 (d, J = 7,46 Hz, 2H), 1,85-1,70 (a, 4H).

10

Ejemplo 235

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 15 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 230 y morfolina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 503 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,29 (dd, J = 8,31, 1,87 Hz, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,41 (m, 8H), 2,69 (t, J = 7,29 Hz, 2H), 2,55 (d, J = 7,46 Hz, 2H).

20

Ejemplo 236

N,N-dietil-3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanamida

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 230 y dietilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 489 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,14, 1,70 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,84 (d, J = 5,43 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,24 (m, 4H), 2,69 (t, J = 7,63 Hz, 2H), 2,5-2,43 (m, 2H), 1,02 (a, 6H).

30

Ejemplo 237

8-[3-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-oxopropil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 230 y 4-hidroxipiperidina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 517 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,14, 1,70 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,84 (d, J = 5,09 Hz, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 3,2-2,95 (a, 4H), 2,67 (t, J = 7,29 Hz, 2H), 1,65 (d, J = 9,83 Hz, 2H), 1,24 (m, 2H).

40

Ejemplo 238

3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N1,3-tiazol-2-ilpropanamida

- 45 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 230 y tiazol-2-ilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 517 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,73 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,14, 1,70 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 3,73 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,79 (d, J = 7,46 Hz, 2H), 2,70 (m, 2H).

50

Ejemplo 239

8-(2-hidroxi-etil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 204A y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 406 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,80-6,82 (m, 2H), 4,57 (t, J = 5,15 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,50-3,54 (m, 2H), 2,58 (t, J = 7,52 Hz, 2H).

60

Ejemplo 240

8-(3-hidroxi-propil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

65

Ejemplo 240A3-cloro-8-(3-hidroxiopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6D por el Ejemplo 227F en el Ejemplo 204A. EM (DCI) m/e 289 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 4,41 (t, J = 4,99 Hz, 1H), 3,37-3,41 (m, 2H), 2,46-2,49 (m, 2H), 1,62-1,67 (m, 2H).

10 **Ejemplo 240B**8-(3-hidroxiopropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 240A y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 420 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34-7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 4,42 (t, J = 4,83 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,40 (c, J = 5,93 Hz, 2H), 2,54-2,50 (m, 2H), 1,63-1,67 (m, 2H).

20 **Ejemplo 241**3-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoato de metilo**Ejemplo 241A**

- 25 3-[11-oxo-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazoin-8-il]propanoato de metilo

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6D por el Ejemplo 227F en el Ejemplo 54A. EM (DCI) m/e 420 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,65 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,13 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,79-6,80 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 2,71 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 1,92 (s, 12H).

Ejemplo 241B

- 35 3-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoato de metilo

- 40 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol y el Ejemplo 1B por el Ejemplo 241A y 2-cloro-5-yodoanisol, respectivamente, en el Ejemplo 10. EM (DCI) m/e 437 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,81-6,82 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,72 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,49 Hz, 2H).

Ejemplo 242

- 45 3-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-N,N-dimetilpropanamida

Ejemplo 242A

- 50 3-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoico ácido

- 55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 241B en el Ejemplo 13. EM (DCI) m/e 423 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 12,08 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 6,93 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,82-6,83 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,70 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 2,46 (t, J = 7,64 Hz, 2H).

Ejemplo 242B

- 60 3-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-N,N-dimetilpropanamida

- 65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 120 y ácido dimetilaminoacético por el Ejemplo 242B y clorhidrato de dimetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 423 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,82-6,84 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,67 (t, J = 7,36 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 7,64 Hz, 2H).

Ejemplo 243

3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 241B en el Ejemplo 189A. EM (DCI) m/e 437 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66(s, 1H), 9,59 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,84-6,86 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 7,95, 1,72 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,42, 2,18 Hz, 1H), 6,57 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,48-2,50 (m, 2H), 1,56-1,59 (m, 2H), 1,12 (s, 6H).

10 **Ejemplo 244**

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 244A

15

N-((3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoil)oxi)etanimidamida

- Una mezcla del Ejemplo 230 (65 mg, 0,15 mmol), *N*-hidroxi-acetamidina (14 mg, 0,18 mmol) en 1 ml de DMF se trató con DIC en 1 ml de CH₂Cl₂ a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se repartió entre EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 100:1 de acetato de etilo/MeOH para proporcionar el producto deseado. EM (DCI) m/e 490 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 7,33-7,34 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,83-6,85 (m, 2H), 6,27 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,73-2,76 (m, 2H), 2,58-2,62 (m, 2H), 1,72 (s, 3H).

Ejemplo 244B

30

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- El Ejemplo 244A (30 mg, 0,060 mmol) en 2 ml de DMF se calentó a 110 °C durante 2 horas. Después de enfriarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. EM (DCI) m/e 472 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 7,33-7,34 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,82-6,84 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 2,73 (t, J = 7,52 Hz, 2H), 2,59 (t, J = 7,36 Hz, 2H), 1,71 (s, 3H).

Ejemplo 245

40

3-[8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]propanoato de metilo

- El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 223I y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 478 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,70 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 2,51 (t, J = 7,49 Hz, 2H).

Ejemplo 246

50

7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

(2-metoxi-5-nitrofenil)acetato de metilo

- Se suspendió ácido (2-hidroxi-fenil)-acético (6,02 g, 39,6 mmol) en 17 ml de agua a 0 °C. A esta solución se añadió HNO₃ al 40 % (preparado a partir de 5 ml de HNO₃ concentrado y 3 ml de agua). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min más. La mezcla de reacción se vertió en el agua/hielo, se extrajo varias veces con EtOAc, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 100 ml de CH₂Cl₂ y 10 ml de MeOH y se trató gota a gota con exceso de TMSCHN₂. Después de que cesara el burbujeo, los disolventes se retiraron y el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 85:15 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 2,67 g (30 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 478 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,20-8,24 (m, 2H), 7,22 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,61 (s, 3H).

Ejemplo 246B5-(acetilamino)-2-metoxifenil]acetato de metilo

5 Una mezcla del Ejemplo 246A (3,8 g, 17 mmol), Pd al 5 %/C, metanol (50 ml) se equipó con un globo de gas de hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente. Después de que se completara la captación de hidrógeno, la solución se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trató con exceso de Ac_2O y Et_3N para dar 3,5 g (88 %) del compuesto del título. EM (DCI) m/e 238 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,75 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 8,82, 2,71 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,59 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,00 (s, 3H).

Ejemplo 246C5-(acetilamino)-2-metoxi-4-nitrofenil]acetato de metilo

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 223A por el Ejemplo 246B en el Ejemplo 223B. EM (DCI) m/e 283 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,05 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,02 (s, 3H).

Ejemplo 246D(5-amino-2-metoxi-4-nitrofenil)acetato de metilo

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 223B por el Ejemplo 246C en el Ejemplo 223C. EM (DCI) m/e 241 (M+H)⁺.

Ejemplo 246E4-cloro-2-[[4-metoxi-5-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-nitrofenil]amino]benzoato de metilo

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por el Ejemplo 246D en el Ejemplo 1A. EM (DCI) m/e 409 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,58 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,65-7,66 (m, 2H), 7,24 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,81, 2,03 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,62 (s, 3H).

Ejemplo 246F2-[[2-amino-4-metoxi-5-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil]amino]-4-clorobenzoato de metilo

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 246E en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 379 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,70 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,67 (dd, J = 8,65, 2,20 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,33 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,44 (s, 2H).

Ejemplo 246G(3-cloro-8-metoxi-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il)acetato de metilo

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6C por el Ejemplo 246F en el Ejemplo 6D. EM (DCI) m/e 347 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,81 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,04 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 3,50 (s, 2H).

Ejemplo 246H3-cloro-7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 246G en el Ejemplo 189A. EM (DCI) m/e 347 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,75 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,39, 1,98 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,56 (s, 2H), 1,03 (s, 6H).

Ejemplo 246I7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 246H y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 464 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,72 (s, 1H),

8,01 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 7,98, 1,53 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,65 (s, 2H), 1,04 (s, 6H).

Ejemplo 247

5

7-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 247A

10 3-cloro-7-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6D por el Ejemplo 246G en el Ejemplo 204A. EM (DCI) m/e 319 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,56 (t, J = 5,46 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,48-3,52 (m, 2H), 2,59 (t, J = 7,18 Hz, 1H).

Ejemplo 247B

20

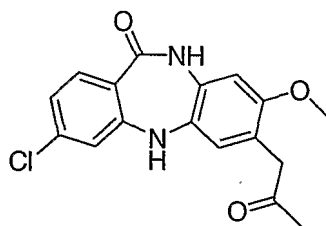
7-(2-hidroxi-etil)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrobencil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 247A y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 436 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,24, 1,83 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,59 (t, J = 5,34 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,48-3,52 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,02 Hz, 2H).

Ejemplo 248

30

8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(2-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona



Ejemplo 248A

35

3-cloro-8-metoxi-7-(2-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se aisló en forma de un producto menor en el Ejemplo 246H. EM (DCI) m/e 331 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,39, 1,98 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 2,08 (s, 2H).

Ejemplo 248B

40

8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(2-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 248A y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 448 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,08 (s, 2H).

Ejemplo 249

50

7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 249A

55

2-(2-metoxi-5-nitrofenil)-2-metilpropanoato de metilo

Una mezcla del Ejemplo 246A (1,5 g, 6,66 mmol), MeI (3,78 g, 26,6 mmol) y 18-corona-6 (0,301 g, 1,14 mmol) en 20 ml de DMF anhidra se enfrió a 0 °C. A esta solución se añadió NaH al 60 % (0,64 g, 16 mmol). La solución se agitó a 0 °C durante 30 min y se calentó gradualmente durante una noche. La mezcla de reacción se repartió entre

EtOAc y agua. La fase acuosa se extrajo varias veces con más cantidad de EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 9:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 1,3 g (77 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 254 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (dd, J = 8,99, 2,88 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).

Ejemplo 249B

2-[5-(acetilamino)-2-metoxifenil]-2-metilpropanoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 246A por el Ejemplo 249A en el Ejemplo 246B. EM (DCI) m/e 266 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,76, (s, 1H), 7,46-7,50 (m, 1H), 7,43 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,39 (s, 6H).

Ejemplo 249C

2-[5-(acetilamino)-2-metoxi-4-nitrofenil]-2-metilpropanoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 223A por el Ejemplo 249B en el Ejemplo 223B. EM (DCI) m/e 311 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,09 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,43 (s, 6H).

Ejemplo 249D

2-(5-amino-2-metoxi-4-nitrofenil)-2-metilpropanoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 223B por el Ejemplo 249C en el Ejemplo 223C. EM (DCI) m/e 269 ($M+H$)⁺.

Ejemplo 249E

4-cloro-2-[[4-metoxi-5-(2-metoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil)-2-nitrofenil]amino]benzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por el Ejemplo 249D en el Ejemplo 1A. EM (DCI) m/e 437 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,65 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,29 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,41 (s, 6H).

Ejemplo 249F

2-[[2-amino-4-metoxi-5-(2-metoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil)fenil]amino]-4-clorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 249E en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 406 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,76 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,67 (dd, J = 8,65, 2,20 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,31 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,53 (s, 3H), 1,34 (s, 6H).

Ejemplo 249G

2-(3-cloro-8-metoxi-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il)-2-metilpropanoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6C por el Ejemplo 249F en el Ejemplo 6D. EM (DCI) m/e 375 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,89 (dd, J = 8,42, 2,18 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,50 (s, 3H), 1,37 (s, 6H).

Ejemplo 249H

3-cloro-7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6D por el Ejemplo 249G en el Ejemplo 204A. EM (DCI) m/e 347 ($M+H$)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,87-6,89 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 4,43 (t, J = 5,64 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,54 (d, J = 5,80 Hz, 1H), 1,21 (s, 6H).

65

Ejemplo 249I

7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 249H y Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 464 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,74-7,78 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,24 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,40 (t, J = 5,01 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (d, J = 4,90 Hz, 1H), 1,21 (s, 6H).

Ejemplo 250

7-(3-hidroxiopropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(trifluorometoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 250A

- 15 N-[5-bromo-2-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil]acetamida
- El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 223A por N-(3-bromo-4-trifluorometoxifenil)acetamida, preparada a partir de la acetilación de la anilina correspondiente, en el Ejemplo 223B. EM (DCI) m/e 344 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,45 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 2,10 (s, 3H).
- 20

Ejemplo 250B

5-bromo-2-nitro-4-(trifluorometoxi)anilina

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 223B por el Ejemplo 250A en el Ejemplo 223C. EM (DCI) m/e 302 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,01 (s, 1H), 7,88 (s, 2H), 7,46 (s, 1H).

Ejemplo 250C

2-([5-bromo-2-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-4-clorobenzoato de metilo

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por el Ejemplo 250B en el Ejemplo 1A. EM (DCI) m/e 470 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,68 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H).
- 35

Ejemplo 250D

2-([5-bromo-2-nitro-4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-4-clorobenzoato de metilo

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 250C en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 440 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,84 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,78 (dd, J = 8,48, 2,18 Hz, 1H), 6,39 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 250E

ácido 2-([2-amino-5-bromo-4-(trifluorometoxi)fenil]amino)-4-clorobenzoico

- 50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 250D en el Ejemplo 13. EM (DCI) m/e 426 (M+H)⁺.

Ejemplo 250F

7-bromo-3-cloro-8-(trifluorometoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 243F por el Ejemplo 250E en el Ejemplo 243G. EM (DCI) m/e 426 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,12 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 7,46, 2,03 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 2,37 Hz, 1H).

Ejemplo 250G

3-[3-cloro-11-oxo-8-(trifluorometoxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acrilato de metilo

- 65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 223G por el Ejemplo 250F en el Ejemplo 223H. EM (DCI) m/e 413 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 15,60 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,06 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 6,42 (d, J =

16,22 Hz, 1H).

Ejemplo 250H

5 3-[3-cloro-11-oxo-8-(trifluorometoxi)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]propanoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 250G en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 415 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,86-6,89 (m 3H), 3,52 (s, 3H), 2,70 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 7,49 Hz, 2H).

10

Ejemplo 250I

3-cloro-7-(3-hidroxiopropil)-8-(trifluorometoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6D por el Ejemplo 250H en el Ejemplo 204A. EM (DCI) m/e 387 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,98 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,59 (d, J = 8,64 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,95-6,97 (m 3H), 4,53 (t, J = 5,19 Hz, 1H), 3,40-3,44 (m, 2H), 2,50-2,54 (m, 2H), 1,63-1,66 (m, 2H).

Ejemplo 250

20

7-(3-hidroxiopropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(trifluorometoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 250I y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 504 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,32-7,36 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,50 (t, J = 5,06 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,41-3,45 (m, 2H), 2,52-2,56 (m, 2H), 1,64-1,68 (m, 2H).

Ejemplo 251

30 7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(trifluorometoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 251A

35 3-cloro-7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-8-(trifluorometoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 250H en el Ejemplo 189A. EM (DCI) m/e 415 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 6,94-6,97 (m 3H), 4,29 (s, 1H), 2,50-2,56 (m, 2H), 1,53-1,57 (m, 2H), 1,13 (m, 6H).

40

Ejemplo 251B

7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(trifluorometoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

45

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 251A y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 532 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,96 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,32-7,37 (m, 3H), 7,01 (s, 1H), 6,97 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,49-2,56 (m, 2H), 1,54-1,58 (m, 2H), 1,14 (m, 6H).

50

Ejemplo 252

7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-metil-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

55

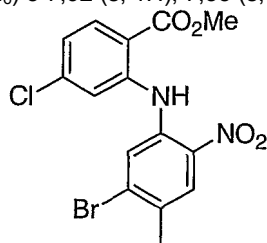
Ejemplo 252A

N-(5-bromo-4-metil-2-nitrofenil)acetamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 223A por N-(3-bromo-4-metilfenil)acetamida en el Ejemplo 223B. EM (DCI) m/e 344 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,07 (s, 3H).

Ejemplo 252B5-bromo-4-metil-2-nitroanilina

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 223B por el Ejemplo 252A en el Ejemplo 223C. EM (DCI) m/e 302 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,92 (s, 1H), 7,33 (s, 3H), 2,44 (s, 3H).

**Ejemplo 252C**10 2-[(5-bromo-4-metil-2-nitrofenil)amino]-4-clorobenzoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por el Ejemplo 252B en el Ejemplo 1A. EM (DCI) m/e 400 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,72 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,82, 2,03 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

15

Ejemplo 252D2-[(2-amino-5-bromo-4-metilfenil)amino]-4-clorobenzoato de metilo

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 252C en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 440 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,72 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,51 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,82, 2,03 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,38 (s, 3H).

Ejemplo 252E

25

ácido 2-[(2-amino-5-bromo-4-metilfenil)amino]-4-clorobenzoico

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 252D en el Ejemplo 13. EM (DCI) m/e 356 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 252F7-bromo-3-cloro-8-metil-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 223F por el Ejemplo 252E en el Ejemplo 223G. EM (DCI) m/e 338 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,02 (d, J = 2,08 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 2,20 (s, 3H).

Ejemplo 252G

40

(2E)-3-(3-cloro-8-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il)acrilato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 223G por el Ejemplo 252F en el Ejemplo 223H. EM (DCI) m/e 343 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,73 (d, J = 15,59 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,03 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,25 (d, J = 15,59 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

45

Ejemplo 252H50 3-(3-cloro-8-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il)propanoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 252G en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 345 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,42, 2,18 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,72 (t, J = 7,64 Hz, 2H), 2,53 (t, J = 7,64 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H).

55

Ejemplo 252I

3-cloro-7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-8-metil-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 252H en el Ejemplo 189A. EM (DCI) m/e 345 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,7 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 2,45-2,50 (m, 2H), 2,12 (s, 2H), 1,49-1,53 (m, 2H), 1,15 (s, 6H).

Ejemplo 252J

10

7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-metil-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 252I y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 462 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,79-7,82 (m, 2H), 7,53 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,34-7,35 (m, 2H), 7,28 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,47-2,50 (m, 2H), 2,14 (d, 3H), 1,51-1,54 (m, 2H), 1,16 (m, 6H).

Ejemplo 253

20 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-piridin-4-iletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 253A

25

3-cloro-8-[(E)-2-piridin-4-ilvinil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 223G y acrilato de metilo por el Ejemplo 2B y 4-vinilpiridina, respectivamente, en el Ejemplo 223H. EM (DCI) m/e 348 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,52 Hz, 2H), 8,26 (s 1H), 7,72 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 6,14 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 16,57 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,29, 2,15 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 6,99-7,04 (m, 2H), 6,94 (dd, J = 8,44, 199. Hz, 1H).

Ejemplo 253B

35 3-cloro-8-(2-piridin-4-iletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 253A en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 351 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,67 (d, J = 7,93 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,66-7,67 (m, 2H), 7,05 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,42, 2,18 Hz, 1H), 6,87-6,88 (m, 1H), 6,82-6,84 (m, 1H), 6,80 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 3,04 (t, J = 7,64 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 7,80 Hz, 2H).

Ejemplo 253C

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-piridin-4-iletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 253B y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 467 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,93 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (d, J = 5,61 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,82-6,83 (m, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,04 (t, J = 7,64 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 7,64 Hz, 2H).

50

Ejemplo 254

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-piridin-2-iletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 254A

3-cloro-8-[(E)-2-piridin-2-ilvinil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 60 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 223G y acrilato de metilo por el Ejemplo 2B y 2-vinilpiridina, respectivamente, en el Ejemplo 223H. EM (DCI) m/e 348 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (s, 1H), 8,55 (d, J = 4,06 Hz, 2H), 8,23 (s 1H), 7,72-7,78 (m, 2H), 7,53 (d, J = 8,36 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 7,22-7,24 (m, 2H), 7,07-7,10 (m, 2H), 6,99 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,42, 2,18 Hz, 1H).

Ejemplo 254B3-cloro-8-(2-piridin-2-iletíl)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 254A en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 351 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 8,48 (d, J = 3099 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64-7,68 (m, 2H), 7,22 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,17-7,19 (m, 1H), 7,05 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 8,59, 2,15 Hz, 1H), 6,80-6,87 (m, 3H), 2,92-2,98 (m, 2H), 2,84-2,89 (m, 2H).

10 **Ejemplo 254C**3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-piridin-2-iletíl)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 254B y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 467 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 8,49 (d, J = 4,06 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,64-7,68 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 6,90 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,86 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 7,96, 1,72 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,95-2,98 (m, 2H), 2,86-2,88 (m, 2H).

20 **Ejemplo 255**3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 204A por el Ejemplo 239 en el Ejemplo 221A. EM (DCI) m/e 483 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,50-7,53 (m, 2H), 7,34-7,39 (m, 3H), 7,29 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 6,11-6,13 (m, 1H), 4,01-4,03 (m, 5H), 2,81 (t, J = 7,49 Hz, 2H).

30 **Ejemplo 256**8-[2-(5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 204A y piridin-2(1H)-ona por el Ejemplo 239 y 5-fluoropiridin-2-ol, respectivamente, en el Ejemplo 221A. EM (DCI) m/e 501 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H), 6,40 (dd, J = 10,14, 5,46 Hz, 1H), 3,97-4,03 (m, 5H), 2,80-2,83 (m, 2H).

40 **Ejemplo 257**3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(6-oxopiridazin-1(6H)-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 204A y piridin-2(1H)-ona por el Ejemplo 239 y piridazin-3-ol, respectivamente, en el Ejemplo 221A. EM (DCI) m/e 484 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 3,90, 1,72 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 9,36, 3,74 Hz, 2H), 7,33-7,35 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,80 (dd, J = 7,95, 1,72 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,88-2,83 (t, J = 7,49 Hz, 2H).

50 **Ejemplo 258**3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(piridin-2-iloxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 204A por el Ejemplo 239 en el Ejemplo 221A. EM (DCI) m/e 483 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 5,06, 1,99 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,66-7,70 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 7,98, 1,84 Hz, 1H), 6,89-6,97 (m, 4H), 6,78 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 4,40 (t, J = 6,75 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,90 (t, J = 6,75 Hz, 2H).

60 **Ejemplo 259**8-[2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 204A y piridin-2(1H)-ona por el Ejemplo 239 y 3-cloro-5-hidroxipiridina, respectivamente, en el Ejemplo 221A. EM (DCI) m/e 517 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,44 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 1,82 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J =

8,24 Hz, 1H), 7,59-7,60 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,24, 1,53 Hz, 1H), 6,92-6,97 (m, 3H), 4,24 (t, J = 6,56 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,92 (t, J = 6,56 Hz, 2H).

Ejemplo 260

5

8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[2-(piridin-3-iloxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo [b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 204A y piridin-2(1H)-ona por el Ejemplo 247 y 3-hidroxipiridina, respectivamente, en el Ejemplo 221A. EM (DCI) m/e 513 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 8,20 (d J=4,91 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,71-7,73 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 2H), 7,26-7,28 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 8,29, 1,84 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,15 (t, J = 6,90 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,86 (t, J = 7,06 Hz, 2H).

Ejemplo 261

15

(3-isoquinolin-5-il-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)acetato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo Ejemplo 9 y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por el 5-bromo-isoquinolina y Ejemplo 54A, respectivamente, en el Ejemplo 10. EM (DCI) m/e 410 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6,24 Hz, 1H), 8,19 (d J=7,80 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,70-7,78 (m, 3H), 7,14 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,95, 1,72 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 7,80, 1,87 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

Ejemplo 262

25

[3-(8-nitroisoquinolin-5-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

Ejemplo 262A

30

5-bromo-8-nitroisoquinolina

Se suspendió 5-bromo-isoquinolina (100 mg, 0,48 mmol) en 0,58 ml de H₂SO₄ concentrado. A esta solución se añadió KNO₃ (68 mg, 0,58 mmol) en 0,48 ml de H₂SO₄ concentrado. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, se vertió en agua/hielo, se neutralizó con Na₂CO₃ 2,0 M y se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar 121 mg (99%) del producto del título. EM (DCI) m/e 255 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,0 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,85 (d, J = 5,76 Hz, 1H), 8,17-8,22 (m, 2H), 8,12 (d, J = 8,14 Hz, 1H).

Ejemplo 262B

40

[3-(8-nitroisoquinolin-5-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 9 y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por el Ejemplo 262A y el Ejemplo 54A, respectivamente, en el Ejemplo 10. EM (DCI) m/e 455 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,93 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,70 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 8,50 (d J=7,98 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (dd, J = 7,98 Hz, 1H), 6,85-6,94 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

Ejemplo 263

50

3-[3-(4-formil-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por 4-cloro-2-metoxi-benzaldehído y el Ejemplo 241A, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 431 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,38 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,34 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 6,92-6,93 (m, 1H), 6,81-6,82 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,75 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,49 Hz, 2H).

Ejemplo 264

60

3-{3-[4-(hidroximetil)-3-metoxifenil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}propanoato de metilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por (4-cloro-2-metoxi-fenil)-metanol y el Ejemplo 241A, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 433 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,20-7,22 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,74 Hz, 1H), 6,80-6,82 (m, 2H), 5,03 (t, J = 5,03 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58 (s, 3H),

2,72 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,49 Hz, 2H).

Ejemplo 265

5 3-[3-(3-metoxi-4-propionilfenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoato de metilo

Ejemplo 265A

10 1-(4-cloro-2-metoxifenil)propan-1-ona

10 Se trató 4-cloro-2-metoxi-benzaldehído (0,54 g, 3,2 mmol) en 10 ml de THF se trató con 3,0 M EtMgBr (2 ml, 6,0 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 1 hora y se inactivó con MeOH. La solución se vertió en agua, se trató con 10 ml de HCl al 10 %, se extrajo varias veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se diluyó con
15 CH₂Cl₂, se trató con PCC (1,33 g, 6,4 mmol) durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un envase de gel de sílice para dar 0,42 g del compuesto del título. EM (DCI) m/e 199 (M+H)⁺.

Ejemplo 265B

20 3-[3-(3-metoxi-4-propionilfenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoato de metilo

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 265A y el Ejemplo 241A, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 459 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 2H), 6,92 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,81-6,82 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 2,96 (c, J = 7,18 Hz, 1H), 2,72 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 2,55 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 1,07 (t, J = 7,18 Hz, 3H).

Ejemplo 266

30 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(4-morfolin-4-il-fenil)propanamida

Ejemplo 266A

35 2-metil-2-(4-nitrofenil)propanoato de metilo

40 Una solución de ácido 4-nitrofenilacético (60,0 g, 0,33 mol), yodometano (130,0 ml, 296,4 g, 2,10 mol) y 18-corona-6 (15 g, 0,057 mol) en DMF (1,0 l) se enfrió a 0 °C, después se añadió en porciones NaH al 95 % (30,0 g, 1,19 mol), manteniendo T_{rxn} < 25 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente durante una noche, después se repartió entre agua (2 l) y Et₂O (400 ml). La fase acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 300 ml), después las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y concentración, se recuperaron 74 g (99 %) de producto en forma de un aceite de color naranja. EM (DCI) m/e 241 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,19 (m, 2H), 7,50 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 1,62 (s, 6H).

Ejemplo 266B

2-(4-aminofenil)-2-metilpropanoato de metilo

50 El compuesto descrito en el Ejemplo 266A (59,4 g, 0,27 mol) se disolvió en MeOH (600 ml), después se añadieron SnCl₂·2H₂O (120,0 g, 0,53 mol) y HCl concentrado (300 ml). La reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche, después se añadieron más cantidades de SnCl₂·2H₂O (49,0 g, 0,22 mol) y HCl concentrado (100 ml) y la reacción se calentó a 50 °C durante 4 horas. Después de enfriarse, la reacción se repartió entre agua de pH = 14 y EtOAc. La fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc, después las fases combinadas se secaron (Na₂SO₄). El residuo se purificó por cromatografía en columna usando 4/1, después 1/1 de hexanos/EtOAc
55 para dar 38,0 g (74 %) de producto. EM (DCI) m/e 194 (M+H)⁺, 211 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,13 (m, 2H), 6,64 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).

Ejemplo 266C

60 2-(4-amino-3-nitrofenil)-2-metilpropanoato de metilo

65 El Ejemplo 266B (38,0 g, 0,20 mol) se trató con acético anhídrido para dar la acetamida, después se nitró, se hidrolizó y se sometió a una esterificación de Fischer por el método descrito en el Ejemplo 6A para dar el compuesto del título (43,2 g, 0,18 mol, 90 % total). EM (DCI) m/e 239 (M+H)⁺, 256 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,05 (s a, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,57 (s, 6H).

Ejemplo 266D4-cloro-2-([4-(2-metoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil)-2-nitrofenil]amino)benzoato de metilo

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 4-bromo-2-nitroanilina por el Ejemplo 266C en el Ejemplo 2A. EM (DCI) m/e 407 y 409 (M+H)⁺, 424 y 426 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,84 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 1,55 (s, 6H).

10 Ejemplo 266E2-([2-amino-4-(2-metoxi-1,1-dimetil-2-oxoetil)fenil]amino)-4-clorobenzoato de metilo

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 266D en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 377 y 379 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,82 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 266F

20

2-(3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)-2-metilpropanoato de metilo

- El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 5B por el Ejemplo 266E en el Ejemplo 5C. EM (DCI) m/e 345 y 347 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 1,43 (s, 6H).

Ejemplo 266G

30

2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 9 por 4-cloro-2-metoxi-1-nitro-benceno en el Ejemplo 56A. EM (DCI) m/e 297 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 266H

35

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanoato de metilo

- El Ejemplo 266F (7,0 g, 20,3 mmol) se suspendió en una mezcla de DME (130 ml) y MeOH (65 ml). Esa mezcla se sometió a varios ciclos de vacío-recarga de N₂, después se añadieron los siguientes compuestos: el Ejemplo 266G (8,3 g, 29,7 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (ligando CyMAP; 0,66 g, 1,7 mmol), acetato de paladio (II) (0,24 g, 1,1 mmol) y fluoruro de cesio (9,2 g, 60,5 mmol). Después de unos pocos ciclos más de vacío-recarga de N₂, la reacción se calentó a 70 °C en una atmósfera de N₂ durante una noche. Después, la reacción se enfrió, se filtró a través de Celite® y el filtrado se diluyó lentamente con agua (1,2 l). Los sólidos resultantes se retiraron por filtración y se secaron, dando el material en bruto (11,6 g) en forma de sólidos de color rojizo-pardo.
- 45 Esos sólidos se suspendieron en Et₂O (100 ml) durante una noche, dando 8,4 g de sólidos después de filtración y secado. Otra suspensión con Et₂O (40 ml) durante 2 horas, después filtración y secado dieron el producto (8,1 g, 86 %) en forma de sólidos de color rojo. EM (DCI) m/e 462 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30-, 7,35 (m, 3H), 6,90-6,98 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).

50

Ejemplo 266Iácido 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanoico

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 266H en el Ejemplo 13. EM (DCI) m/e 448 (M+H)⁺, 465 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,25 (v s a, 1H), 9,85 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 3H), 6,96-7,02 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 1,41 (s, 6H).

60 Ejemplo 266J2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(4-morfolin-4-il-fenil)propanamida

- 65 El Ejemplo 266I (5,3 g, 11,8 mmol), 4-morfolinoanilina (2,7 g, 15,3 mmol), trietilamina (2,1 ml, 1,5 g, 15,2 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU; 5,8 g, 15,3 mmol) se disolvieron en

DMF (70 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó lentamente con agua (1 l), y después de filtración y secado, se recuperaron 7,4 g de material en bruto. Esos sólidos se suspendieron en EtOH absoluto (70 ml) durante 30 minutos, después esa suspensión se diluyó lentamente con agua (420 ml), dando 6,5 g de sólidos después de filtración y secado. Esos sólidos se suspendieron en 1/1 de CH₃CN/MeOH (300 ml), se añadió HCl conc. (1,0 ml), se disolvió todo, después se añadió lentamente agua (1,5 l). Después de la filtración y el secado, el producto se recuperó (5,2 g, 73 %) en forma de sólidos de color pardo. EM (DCI) m/e 608 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,30-7,35 (m, 3H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 1,49 (s, 6H).

Ejemplo 267

2-[3-(4-ciano-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida

Ejemplo 267A

4-amino-2-metoxibenzonitrilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por 4-nitro-2-metoxi-benzonitrilo en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 149 (M+H)⁺, 166 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,29 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,16 (s a, 2H), 3,85 (s, 3H).

Ejemplo 267B

4-yodo-2-metoxibenzonitrilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 57A por el Ejemplo 267A en el Ejemplo 57B. EM (DCI) m/e 277 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,40 (m, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

Ejemplo 267C

2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzonitrilo

El Ejemplo 267B (2,0 g, 7,7 mmol), bis(pinacolato)-diboro, (2,2 g, 8,7 mmol), KOAc (2,2 g, 22,4 mmol) y PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂ (315 mg, 0,39 mmol) en DMSO (40 ml) se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después, la reacción se enfrió, se filtró a través de Celite®, después se repartió entre tolueno y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 2,3 g de material en bruto. Ese material en bruto se agitó en hexano 50 °C (35 ml) durante 1 hora, se filtró y el filtrado se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se puso en el refrigerador durante una noche. Se recuperaron 1,3 g (65 %) de cristales de color grisáceo-pardo. EM (DCI) m/e 277 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 1,32 (s, 12H).

Ejemplo 267D

2-[3-(4-ciano-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 56A y el Ejemplo 59B por el Ejemplo 267C y el Ejemplo 266F, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 442 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,84 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,27-7,34 m, 3H), 6,97 (m, 2H), 6,91 (dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,58 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).

Ejemplo 267E

2-[3-(4-ciano-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida

El Ejemplo 267D se saponificó por el método del Ejemplo 13, después ese ácido se convirtió en el compuesto final por el método descrito en el Ejemplo 266J, excepto porque se usó HPLC preparativa para la purificación. EM (IEN) m/e 588 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 7,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 6,0, 1,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 1,49 (s, 6H).

Ejemplo 268

2-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida

5

Ejemplo 268A

2-(4-cloro-3-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

10 Partiendo de 2-metoxi-4-nitro-clorobenceno, el compuesto del título se preparó por los métodos descritos en los Ejemplos 267A, 267B, y 267C. EM (DCI) m/e (M+H)⁺ 286 y 288 (M+NH₄)⁺.

Ejemplo 268B

15 2-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida

20 Partiendo del compuesto descrito en 266F y 268A, el compuesto del título se preparó por los métodos de los Ejemplos 266H, 266I y el Ejemplo 266J, excepto porque se usó HPLC preparativa para la purificación. EM (IEN) m/e 595 y 597 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,04 (m, 4H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 269

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilNpiridin-2-ilpropanamida

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 266I y piridin-2-ilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 524 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,23 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,82 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 1,53 (s, 6H).

Ejemplo 270

35

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilNpiridin-3-ilpropanamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 266I y piridin-3-ilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 524 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,35 (dd, J = 4,7, 1,0 Hz, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,52 (s, 6H).

Ejemplo 271

45

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilNpiridin-4-ilpropanamida

50 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 266I y piridin-4-ilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 524 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,24 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,64 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 8,11 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 8,08 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,53 (s, 6H).

Ejemplo 272

55

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(piridin-3-ilmetil)propanamida

60 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 266I y 3-(aminometil)piridina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 538 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 5,8, 1,4 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, 7,8, 5,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,42 (s, 6H).

65

Ejemplo 273

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(piridin-3-ilmetil)propanamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 266I y 4-(aminometil)piridina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 538 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,63 (dd, J = 6,1 Hz, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (m, 3H), 7,29-7,36 (m, 3H), 7,02 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 4,30 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).

Ejemplo 274

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(tetrahidrofuran-3-ilmetil)propanamida

15 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 266I y (±)-3-aminometiltetrahidrofurano, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 531 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 4H), 6,98 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,34 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 6H).

Ejemplo 275

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN1,3-tiazol-2-ilpropanamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 266I y 2-aminotiazol, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 530 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,54 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,19 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,90 (dd, J = 8,1,2,0 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).

Ejemplo 276

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN{[6-(trifluorometil)piridin-3-ilmetil]propanamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 266I y 5-(aminometil)-2-(trifluorometil)-piridina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 606 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,93 (t, J = 5,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 3H), 7,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,1,2,0 Hz, 1H), 4,31 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,42 (s, 6H).

Ejemplo 277

N-(4-fluorofenil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 266I y 4-fluoroanilina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 539 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,57 (m, 2), 7,51 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 3H), 7,10 (m, 2H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,1,2,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,49 (s, 6H).

Ejemplo 278

N-(2,5-difluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 266I y 2,5-difluoro-bencilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 571 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,83 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,35, 7,32, 7,28 (todos m, total 3H), 7,17 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 4,22 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,43 (s, 6H).

65

Ejemplo 279

2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[3-(trifluorometil)bencil]propanamida

5

Ejemplo 279A

2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoato de metilo

10 El Ejemplo 266F (1,60 g, 4,64 mmol), 4-aminopirimidina (0,76 g, 8,00 mmol), ligando CyMAP (0,34 g, 0,87 mmol), Pd₂(dba)₃ (0,28 g, 0,31 mmol) y CsCO₃ (2,60 g, 7,97 mmol) en dioxano (25 ml) se calentaron a 85 °C durante una noche. Después, la reacción se enfrió, se filtró a través de Celite® y se concentró. Los sólidos en bruto se suspendieron en Et₂O (25 ml) durante una noche. Después de la filtración y el secado, obtuvimos 1,98 g de sólidos, que se suspendieron en Et₂O (20 ml) durante 3 horas, después los sólidos se retiraron por filtración. El producto se recuperó (1,66 g, 89 %) en forma de sólidos de color verde pálido. EM (DCI) m/e 404 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (d, 5,8, J = 5,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,88 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,43 (s, 6H).

Ejemplo 279B

2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[3-(trifluorometil)bencil]propanamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el ácido, de la hidrólisis del Ejemplo 279A, y 3-(trifluorometil)bencilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 547 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,50 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,39 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,89 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,55, 7,42, 7,30 (todos m, total 5H), 7,14 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 6,93-7,00 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H).

30

Ejemplo 280

2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[3-(trifluorometoxi)bencil]propanamida

35

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el ácido, de la hidrólisis del Ejemplo 279A, y 3-(trifluorometoxi)bencilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 563 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,46 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,39 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,86 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (m, 3H), 7,07 (s a, 1H), 6,93-7,00 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 4,25 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,42 (s, 6H).

40

Ejemplo 281

1-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-morfolin-4-ilfenil)ciclopropanocarboxamida

45

Ejemplo 281A

1-(4-nitrofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

50

El compuesto del título se preparó sustituyendo MeI por 1,2-dibromoetano en el Ejemplo 266A. EM (DCI) m/e 239 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,17 (m, 2H), 7,51 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,23 (m, 2H).

Ejemplo 281B

55

1-[4-(acetilamino)fenil]ciclopropanocarboxilato de metilo

El Ejemplo 281A (11,1 g, 50,2 mmol) polvo de hierro (malla 325, 24,4 g, 437 mmol) en CH₃CO₂H (500 ml) se calentaron a reflujo con agitación mecánica durante una noche. La reacción se enfrió y se repartió entre agua y EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y la concentración, se usó tolueno para retirar por destilación azeotrópica el ácido acético restante, dando el producto (11,8 g, 100 %) en forma de sólidos de color blanco. EM (DCI) m/e 234 (M+H)⁺, 251 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,43 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 7,29 (d a, J = 8,5 Hz, 2H), 7,13 (s a, 1H), 3,62 (s, 3H), 1,59 (m, 2H), 1,16 (m, 2H).

60

65

Ejemplo 281 C1-(4-amino-3-nitrofenil)ciclopropanocarboxilato de metilo

- 5 El Ejemplo 281B se nitró por el método descrito en el primer párrafo del Ejemplo 6A, después la acetamida se hidrolizó por el siguiente método.

10 Esa nitro-acetamida (13,2 g, 47,5 mmol) se disolvió en MeOH (650 ml) y H₂SO₄ conc. (65 ml) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se enfrió, se retiró la mayoría del MeOH, después se añadió lentamente a Na₂CO₃ 0,5 M (1,2 l). Esa fase acuosa se extrajo con EtOAc (1 l), después la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración y concentración, el producto (11,2 g, 100 %) se obtuvo en forma de un sirope oscuro que se cristalizó lentamente tras un periodo de reposo. EM (DCI) m/e 254 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,84 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,43 (s a, 2H), 7,39 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,55 (s, 3H), 1,45 (m, 2H), 1,17 (m, 2H).

15

Ejemplo 281Dácido 1-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]ciclopropanocarboxílico

- 20 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 281C por los métodos de los Ejemplos 1A, 281B, el segundo párrafo de 281C, 5C, 266H y 13. EM (DCI) m/e 446 (M+H)⁺, 463 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,26 (v s a, 1H), 9,84 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 3H), 6,93 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 1,40 (m, 2H), 1,05 (m, 2H).

Ejemplo 281E1-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-morfolin-4-ilfenil)ciclopropanocarboxamida

- 30 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 281I y 4-morfolin-4-il-fenilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 606 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29-7,32 (m, 5H), 7,03 (s, 1H), 7,00 (s, 2H), 6,82 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,70 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 1,38 (m, 2H), 0,98 (m, 2H).

35

Ejemplo 2822-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida

40

Ejemplo 282A2-(3-fluoro-4-nitrofenil)-2-metilpropanoato de metilo

- 45 Se preparó éster metílico del ácido 2-(3-fluoro-4-nitro-fenil)-propiónico a partir de 2-fluoronitrobenzoceno mediante el procedimiento de T. Lemek, et. al. Tetrahedron, 57, 4753 (2001) y después se convirtió en el compuesto del título usando el método del Ejemplo 266A. EM (DCI) m/e 259 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,03 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 1,61 (s, 6H).

Ejemplo 282B2-(3-amino-4-nitrofenil)-2-metilpropanoato de metilo

- 55 El Ejemplo 282A (14,5 g, 60,2 mmol) en NH₃ 7,0 N en MeOH (150 ml) se calentó a 70 °C en un tubo cerrado herméticamente durante una noche. La reacción se enfrió, se concentró y se purificó por cromatografía en columna usando 85/15 de hexano/EtOAc. El producto se recuperó (8,3 g, 58 %) en forma de sólidos de color amarillo brillante. EM (DCI) m/e 239 (M+H)⁺, 256 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (s a, 2H), 6,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).

Ejemplo 282C2-(3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il)-2-metilpropanoato de metilo

- 65 El Ejemplo 282B se convirtió en el compuesto del título por los métodos de los Ejemplos 1A, 266B, y 5C. EM (DCI) m/e 345 y 347 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,95, 6,91 (m a, total 4H), 3,58 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).

Ejemplo 282D

ácido 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilpropanoico

- 5 El compuesto descrito en el Ejemplo 282C se convirtió en el compuesto del título por los métodos de los Ejemplos 266H y 13. EM (DCI) m/e 448 (M+H)⁺, 465 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,25 (v s a, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29-7,38 m, 3H), 7,06, 6,92 (m a, total 3H), 4,04 (s, 3H), 1,43 (s, 6H).

Ejemplo 282E

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilN(4-morfolin-4-il-fenil)propanamida

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 282D y 4-morfolin-4-il-fenilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 608 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,29-7,38 (m, 3H), 7,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,83 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 1,49 (s, 6H).

20

Ejemplo 283

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilN(piridin-2-ilmetil)propanamida

25

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 282D y 2-(aminometil)piridina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 538 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (s, 1H), 8,52 (m, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 3H), 7,16 (d a, J = 7,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,46 (s, 6H).

30

Ejemplo 284

35 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilN(tien-2-ilmetil)propanamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 282D y 2-(aminometil)tiofeno, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 543 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 6,88-6,90 (m, 3H), 4,20 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,43 (s, 6H).

40

Ejemplo 285

45

N-(ciclopropilmetil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilpropanamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 282D y (aminometil)ciclopropano, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 501 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,36, 7,32, 7,28 (todos m, 3H total), 7,00 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 1,39 (s, 6H), 0,87 (m, 1H), 0,29 (m, 2H), 0,08 (m, 2H).

50

Ejemplo 286

7-(3-hidroxipropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 286A

60

3-[3-(acetilamino)-4-nitrofenil]propanoato de metilo

Se trató 3-(3'-aminofenil)propionato de metilo con acético anhídrido y se nitró usando el método descrito en el primer párrafo del Ejemplo 6A. EM (DCI) m/e 267 (M+H)⁺, 284 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,92 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,68 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H).

65

Ejemplo 286B

3-(3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il)propanoato de metilo

- 5 El compuesto del título se preparó a partir del compuesto descrito en el Ejemplo 286A por los métodos descritos en el segundo párrafo del Ejemplo 281C, el Ejemplo 1A, el Ejemplo 6C y el Ejemplo 5C. EM (DCI) m/e 331 y 333 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,77-6,80 (m, 2H), 3,58 (s, 3H), 2,73 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 7,3 Hz, 2H).

10

Ejemplo 286C

3-cloro-7-(3-hidroxiopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6D por el Ejemplo 286B en el Ejemplo 204A. EM (DCI) m/e 303 y 305 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,38 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,66 (m, 2H).

Ejemplo 286D

7-(3-hidroxiopropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 286C y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 420 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 4,44 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 1,66 (m, 2H).

Ejemplo 287

7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 287A

35

3-cloro-7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 286B en el Ejemplo 189A. EM (DCI) m/e 331 y 333 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 2,50 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,12 (s, 6H).

Ejemplo 287B

- 45 7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 287A y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 448 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 6,87 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,50 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,12 (s, 6H).

Ejemplo 288

- 55 8-(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 288A

- 60 3-cloro-8-(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6D por el Ejemplo 266F en el Ejemplo 204A. EM (DCI) m/e 317 y 319 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,88-6,99 (m, 4H), 4,61 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,32 (m, 2H), 1,15 (s, 6H).

65

Ejemplo 288B

8-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 288A y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (IEN) m/e 434 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,01 (m, 1H), 6,94 (m, 2H), 4,61 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 1,16 (s, 6H).

10 **Ejemplo 289**

8-(2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 289A

15

3-cloro-8-(2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 266F en el Ejemplo 189A. EM (DCI) m/e 345 y 347 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 1H), 1,24 (s, 6H), 0,96 (s, 6H).

20 **Ejemplo 289**

25 8-(2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 289A y Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (IEN) m/e 462 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,73 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,27-7,34 (m, 3H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 8,3, 1,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (s, 1H), 1,24 (s, 6H), 0,96 (s, 6H).

30 **Ejemplo 290**

35 8-(1,1-dimetil-2-oxopropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 290A

40 3-cloro-8-(1,1-dimetil-2-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se aisló en forma de un subproducto en el Ejemplo 289A. EM (IEN) m/e 329 y 331 (M+H)⁺.

Ejemplo 290B

45 8-(1,1-dimetil-2-oxopropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 290A y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (IEN) m/e 446 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 3H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,35 (s, 6H).

Ejemplo 291

55 7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- El Ejemplo 282D (0,18 g, 0,40 mmol) en THF (2 ml) se enfrió a 0 °C, después se añadió en porciones BH₃ 1,0 M en THF (8 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora, después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cuidadosamente H₃PO₄ 1,0 M, después la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración y de la concentración, el material en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el producto (34 mg, 19 %). EM (DCI) m/e 434 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,29-7,37 (m, 3H), 7,04 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 4,64 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,35 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,17 (s, 6H).

60

Ejemplo 292

8-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 282D por el Ejemplo 281D en el Ejemplo 291. EM (DCI) m/e 432 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 3H), 6,92 (m, 3H), 4,60 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,46 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 0,77 (m, 2H), 0,61 (m, 2H).

10 Ejemplo 293

3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-8-(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 288A y 4-amino-2-cloropiridina en el Ejemplo 191. EM (IEN) m/e 407 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,08 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (m, 3H), 6,93 (m, 1H), 6,86 (m, 2H), 6,64 (dd, J = 8,5, 2,0, 1H), 3,32 (s, 2H), 1,15 (s, 6H).

20 Ejemplo 294

3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 288A y el Ejemplo 203A en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 411 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H), 6,56 (s, 2H), 3,37 (s, 1H), 3,32 (s, 2H), 1,15 (s, 6H).

Ejemplo 295

- 30 3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-(2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 289A y el Ejemplo 203A en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 439 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,66 (dd, J = 8,8, 2,0, 1H), 6,57 (s, 2H), 4,01 (s, 1H), 1,24 (s, 6H), 0,97 (s, 6H).

Ejemplo 296

3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-(2-hidroxi-1,1-dimetiletíl)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 288A y el Ejemplo 268A, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (IEN) m/e 423 y 425 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,00 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,94 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 1,15 (s, 6H).

45 Ejemplo 297

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

50 Ejemplo 297A

3-cloro-8-[2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 55 El Ejemplo 204A (0,57 g, 2,0 mmol) y 4-morfolinofenol (0,45 g, 2,5 mmol; M.C. Harris, et. al., Org. Lett., 4, 2885 (2002)) se disolvieron en THF (15 ml), después se añadió PPh₃ soportado por polímero (2,0 g, 6,0 mmol PPh₃; Aldrich, product # 36.645-5), seguido de azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (0,52 g, 2,3 mmol), después la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, la reacción se filtró y se concentró para dar 1,6 g de material en bruto que después se suspendió en Et₂O (20 ml) durante una noche. La filtración dio el producto (0,74 g, 81 %) en forma de sólidos de color blanco. EM (DCI) m/e 450 y 452 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,8 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,84-6,91 (m, 8H), 4,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,71 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,86 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

60

Ejemplo 297B

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 297A y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (IEN) m/e 567 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,84-6,92, (m, 7H), 4,03 (m, 5H), 3,71 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

10 Ejemplo 298

3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-[2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 297A y el Ejemplo 268A, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (IEN) m/e 556 y 558 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 6,92, 6,84 (m a, total 7H), 4,05 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 2,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

20 Ejemplo 299

2- metoxi-4-{8-[2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-ilo }benzonitrilo

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 297A y el Ejemplo 267C, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (IEN) m/e 547 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 6,93, 6,84 (m a, total 7H), 4,04 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,86 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

30 Ejemplo 300

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 300A

35

4-metilbencenosulfonato de 2-(3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)etil

- 40 El Ejemplo 204A (2,0 g, 6,9 mmol) y cloruro de p-toluenosulfonilo (1,7 g, 8,9 mmol) se disolvieron en dioxano (35 ml), después se añadieron trietilamina (1,3 ml, 0,95 g, 9,4 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (0,09 g, 0,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días, después se diluyó con acetona y CHCl₃ y se lavó dos veces con NaHCO₃ saturado. La fase orgánica se concentró, después se usó tolueno para retirar por destilación azeotrópica lo que quedaba de agua. El material en bruto (2,8 g) se suspendió en Et₂O (25 ml) durante una noche, después se retiró por filtración para dar el producto (2,4 g, 78 %) en forma de sólidos de color amarillo pálido. EM (DCI) m/e 443 y 445 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,73 (m, 2H), 4,14 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,74 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H).

Ejemplo 300B

50 3- cloro-8-[2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- El Ejemplo 300A (0,22 g, 0,50 mmol) y 4-morfolinoanilina (0,09 g, 0,50 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml), después se añadió K₂CO₃ (0,13 g, 0,96 mmol) y la reacción se calentó a 70 °C durante 24 horas. La reacción se enfrió, se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ 0,5 M, después la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración y de concentración, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando 1/1 después 3/7 de hexano/EtOAc. El producto se recuperó (0,10 g, 44 %) en forma de sólidos de color amarillo EM (DCI) m/e 449 y 451 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,8 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 6,86-6,88, (m, 3H), 6,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,71 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 2,67 (m, 2H).

60

Ejemplo 300C

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 300B y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (IEN) m/e 566 (M+H)⁺.

Ejemplo 301

10 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El Ejemplo 239 (100 mg, 0,25 mmol), PPh₃ (79 mg, 0,30 mmol) y 3-metil-2-piridol (33 mg, 0,30 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml), después se añadió azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (68 mg, 0,30 mmol) y la reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después la reacción se diluyó con MeOH (9 ml) y se purificó usando HPLC preparativa. La purificación por HPLC no dio únicamente la piridona del título (27 mg, 22 %), si no también el éster de piridilo (24 mg, 21 %). EM (IEN) m/e 497 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,25-7,39 (m, 5H), 6,93 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,05 (m, 1H), 4,03 (m, 5H), 2,80 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,00 (s, 3H).

Ejemplo 302

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 25 El compuesto del título se aisló en forma de un producto secundario en el Ejemplo 351. EM (IEN) m/e 497 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 3H), 6,95 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,35 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,80 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H).

Ejemplo 303

30 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metilpiridin-2(1H)-ona por 4-metil-2-piridol en el Ejemplo 301. EM (IEN) m/e 497 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 3H), 6,93 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,98 (dd, J = 6,9, 1,9 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,97 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 304

40 8-[2-(isoquinolin-3-iloxi)etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 45 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metilpiridin-2(1H)-ona por 3-hidroxiisoquinolina en el Ejemplo 301. EM (IEN) m/e 533 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,42 (m, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 6,96 (m, 3H), 4,47 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Ejemplo 305

50 8-[2-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metilpiridin-2(1H)-ona por 5-cloro-2-piridol en el Ejemplo 301. EM (IEN) m/e 517 y 519 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,85 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,8, 2,7 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 3H), 6,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,42 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,00 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,80 (t, J = 7,5 Hz, 2H).

Ejemplo 306

60 8-[1,1-dimetil-2-(piridin-2-iloxi)etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 306A

65 3-cloro-8-[1,1-dimetil-2-(piridin-2-iloxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El Ejemplo 288A (160 mg, 0,51 mmol) y 2-fluoropiridina (43 µl, 48 mg, 0,50 mmol) se disolvieron en DMF (1,2 ml),

después se añadió NaH al 95 % (28 mg, 1,11 mmol). Después de agitar la reacción a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadieron agua y EtOAc, después la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración y de concentración, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando 7/3 de hexano/EtOAc, dando el producto (47 mg, 24 %). EM (DCI) m/e 394 y 396 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 306B

8-[1,1-dimetil-2-(piridin-2-iloxi)etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 306A y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (IEN) m/e 511 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 8,11 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,3, 1,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 6,93-6,96 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,32 (s, 6H).

15

Ejemplo 307

8-[1,1-dimetil-2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

20 **Ejemplo 307A**

3-cloro-8-[1,1-dimetil-2-(4-nitrofenoxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo 2-fluoropiridina por 4-fluoro-nitrobenceno en el Ejemplo 306A. Partiendo del compuesto descrito en el Ejemplo 288A y 4-fluoronitrobenceno el compuesto del título se preparó usando el método del Ejemplo 306A. EM (DCI) m/e 438 y 440 (M+H)⁺, 455 y 457 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,05-7,09 (m, 3H), 6,92, 6,90 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 1,34 (s, 6H).

30 **Ejemplo 307B**

8-[2-(4-aminofenoxi)-1,1-dimetiletil]-3-cloro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 307A en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 408 y 410 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02-7,06 (m, 3H), 6,90 (m, 2H), 6,60 (m, 2H), 6,46 (m, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,28 (s, 6H).

Ejemplo 307C

40 3-cloro-8-[1,1-dimetil-2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

45 El Ejemplo 307B (0,57 g, 1,4 mmol) se disolvió en DMA (2,8 ml), después se añadieron 2-cloroetil éter (0,40 g, 2,8 mmol) y K₂CO₃ (0,39 g, 2,8 mmol) y la reacción se calentó a 150 °C durante 3 horas. Se añadieron agua y EtOAc, después la fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración y de concentración, el material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando 6/4 de hexano/EtOAc, dando el producto (0,33 g, 49 %). EM (IEN) m/e 478 y 480 (M+H)⁺.

Ejemplo 307D

50 8-[1,1-dimetil-2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y Ejemplo 56A por el Ejemplo 307C y Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (IEN) m/e 595 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,4, 1,7 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 3,00 (m, 4H), 1,31 (s, 6H).

Ejemplo 308

60 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(tetrahidrofuran-2-ilmetil)propanamida

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 266I y (±)-C-(tetrahidro-furan-2-il)-metilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 531 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 3H), 7,07 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,90 (dd, J = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,80

(m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 1,61 (m, 3H), 1,40 (m, 1H), 1,38 (s, 6H).

Ejemplo 309

5 8-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-metil-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó a partir de 3-metil-nitrobenceno mediante la aplicación secuencial de los siguientes métodos: Los Ejemplos 282A y 6C, tratamiento con anhídrido acético, los Ejemplos 281C, 1A, 6C, 5C, 286C y 266H. En lugar de la suspensión en Et₂O descrita en el Ejemplo 266H, el compuesto del título se purificó por
10 cromatografía en columna usando 4/6 de hexano/EtOAc, después una suspensión de EtOAc. EM (DCI) m/e 448 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,57 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,50 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,24 (s, 6H).

15 Ejemplo 310

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-2-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-morfolin-4-il-fenil)acetamida

20 Ejemplo 310A

5-cloro-2-yodo-4-metilnilina

Se disolvieron 3-cloro-4-metilnilina (1,50 g, 10,6 mmol) y dicloroyodato de benciltrimetilamonio (4,60 g, 13,2 mmol)
25 en CH₂Cl₂ (50 ml) y MeOH (20 ml), después se añadió CaCO₃ (3,10 g, 31,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La reacción se diluyó con Et₂O (200 ml), se filtró a través de Celite® y se concentró. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna usando 97,5/2,5 de hexano/EtOAc, para dar el producto (1,80 g, 63 %) en forma de sólidos de color castaño claro. EM (DCI) m/e 268 y 270 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,4 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,00 (v s a, 2H), 2,22 (s, 3H).
30

Ejemplo 310B

2-(acetilamino)-4-cloro-5-metilbenzoato de metilo

35 El compuesto descrito en 310A (1,65 g, 6,17 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (30 ml), después se añadió cloruro de acetilo (0,60 ml, 0,66 g, 8,41 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró para dar la acetamida (1,91 g, 100 %), que se llevó hacia adelante sin purificación.

40 Esa acetamida se disolvió en DMF (12 ml) y MeOH (2,4 ml), después se añadieron trietilamina (1,80 ml, 1,31 g, 1,30 mmol), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (300 mg, 0,54 mmol) y acetato de paladio (II) (60 mg, 0,27 mmol). La reacción se calentó a 70 °C en una atmósfera de globo de CO durante una noche. Después la reacción se enfrió y se vertió en agua enfriada con hielo. Los sólidos se retiraron por filtración y se purificaron cromatografía en columna usando 9/1, después 4/1 de hexano/EtOAc. El producto (1,36 g, 91 %) se recuperó en forma de sólidos de color blanco. EM (DCI) m/e 242 y 244 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,79 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H).
45

Ejemplo 310C

4-cloro-2-yodo-5-metilbenzoato de metilo

50 El compuesto descrito en el Ejemplo 310B se convirtió en el compuesto del título mediante los métodos encontrados en el segundo párrafo del Ejemplo 281C y el Ejemplo 57B. EM (DCI) m/e 328 y 330 (M+H)⁺.

Ejemplo 310D

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-2-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-morfolin-4-il-fenil)acetamida

60 Partiendo del compuesto descrito en Ejemplos 6A y 310C, el compuesto del título se preparó por los métodos descritos en los Ejemplos 1A, 6C, 5C, 266H, 13 y 266J. El compuesto del título se purificó por HPLC preparativa. EM (IEN) m/e 594 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,45 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,91 (m, 6H), 3,95 (s, 3H), 3,73 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,05 (m, 4H), 2,13 (s, 3H).
65

Ejemplo 311

[3-[4-(aminometil)-3-metoxifenil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il] acetato de metilo

5 El Ejemplo 61 (31 mg, 0,075 mmol) se disolvió en MeOH (50 ml) y trietilamina (5 ml), después se añadió Níquel Raney (100 mg) y la reacción se agitó en una atmósfera de hidrógeno a 0,41 MPa (60 psi) durante una noche. La reacción se filtró, se concentró y el material en bruto se purificó por cromatografía en columna para dar 18 mg (45 %) del producto. EM (DCI) m/e 418 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 8,04 (v s a, 3H), 7,96 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,28, 7,25, 7,23 (todos m, total 3H), 6,96
10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,87, 6,84 (m a, total 2H), 4,03 (s a, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

Ejemplo 312

15 2-[3-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida

Partiendo del compuesto descrito en los Ejemplos 71C y 266F el compuesto del título se preparó usando los métodos descritos en los Ejemplos 266H, 72 (excepto sin tratamiento de TMSCHN₂) y 266J. El compuesto final se purificó por cromatografía en columna usando EtOAc, después se convirtió en la sal diclorhidrato. EM (IEN) m/e 578
20 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,94 (s a, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,89-7,08 (m, 7H), 6,66 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,91 (m, 4H), 3,16 (m a, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 6H).

Ejemplo 313

25 8-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 288A y 4-amino-2-picolina en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 389 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,4 (s, 1H), 9,69 (s, 1H),
30 8,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (m, 2H), 6,88 (m, 4H), 6,81 (dd, J = 8,5, 2,0, 1H), 4,60 (v s a, 1H), 3,34 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 1,15 (s, 6H).

Ejemplo 314 (A799661.2)

35 8-(2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)-3-(pirimidin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 289A y pirimidin-4-ilamina en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 404 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,48 (s, 1H), 9,58 (s, 1H),
40 8,85 (s, 1H), 8,38 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,99 (m, 2H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,24 (s, 6H), 0,96 (s, 6H).

Ejemplo 315

45 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]NmetilN(3-pirrolidin-1-ilpropil)acetamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 73 y metil(3-pirrolidin-1-ilpropil)amina (B.R. de Costa, et. al., J. Med. Chem., 33, 38 (1992)), respectivamente, en el
50 Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 544 (M+H)⁺.

Ejemplo 316

55 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(3-pirrolidin-1-ilpropil)propanamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 266I y (3-pirrolidin-1-ilpropil)amina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 558 (M+H)⁺.

Ejemplo 317

60 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilNpirimidin-4-ilpropanamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 266I y 4-aminopirimidina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 525 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 318

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(4-metil-1,3-tiazol-2-il)propanamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 266I y 2-amino-4-metiltiazol, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 543 (M+H)⁺.

10 Los Ejemplos 319 a 335 se prepararon por el método usado para los Ejemplos 80-118, sustituyendo el ácido descrito en el Ejemplo 73 por el ácido descrito en el Ejemplo 266I.

Ejemplo 319

15 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(2,2,2-trifluoroetil)propanamida

El producto deseado se preparó usando 2,2,2-trifluoroetilamina. EM (IEN) m/e 529 (M+H)⁺.

Ejemplo 320

20 N-(3-fluorofenil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida

25 El producto deseado se preparó usando 3-fluoroanilina. EM (IEN) m/e 539 (M-H)⁻.

Ejemplo 321

30 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN[4-(trifluorometoxi)fenil]propanamida

El producto deseado se preparó usando 4-(trifluorometoxi)anilina. EM (IEN) m/e 605 (M-H)⁻.

Ejemplo 322

35 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN[3-(trifluorometil)fenil]propanamida

El producto deseado se preparó usando 3-(trifluorometil)anilina. EM (IEN) m/e 591 (M+H)⁺.

Ejemplo 323

40 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN[3-(trifluorometoxi)fenil]propanamida

45 El producto deseado se preparó usando 3-(trifluorometoxi)anilina. EM (IEN) m/e 607 (M+H)⁺.

Ejemplo 324

50 N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)bencil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida

El producto deseado se preparó usando (3-fluoro-5-trifluorometil)bencilamina. EM (IEN) m/e 621 (M-H)⁻.

Ejemplo 325

55 N-(2-fluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida

60 El producto deseado se preparó usando 2-fluorobencilamina. EM (IEN) m/e 553 (M-H)⁻.

Ejemplo 326

65 N-(3-fluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida

El producto deseado se preparó usando 3-fluorobencilamina. EM (IEN) m/e 553 (M-H)⁻.

Ejemplo 327

N-(4-fluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida

5

El producto deseado se preparó usando 4-fluorobencilamina. EM (IEN) m/e 553 (M-H)⁻.

Ejemplo 328

10 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN[4-(trifluorometoxi)bencil]propanamida

El producto deseado se preparó usando 4-(trifluorometoxi)bencilamina. EM (IEN) m/e 621 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 329**

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN[3-(trifluorometil)bencil]propanamida

20 El producto deseado se preparó usando 3-(trifluorometil)bencilamina. EM (IEN) m/e 603 (M-H)⁻.

Ejemplo 330

25 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN[4-(trifluorometil)bencil]propanamida

El producto deseado se preparó usando 4-(trifluorometil)bencilamina. EM (IEN) m/e 603 (M-H)⁻.

Ejemplo 331

30

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN[3-(trifluorometoxi)bencil]propanamida

El producto deseado se preparó usando 3-(trifluorometoxi)bencilamina. EM (IEN) m/e 619 (M-H)⁻.

35

Ejemplo 332

N-[2-(2-fluorofenil)etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida

40

El producto deseado se preparó usando 2-(2-fluorofenil)etilamina. EM (IEN) m/e 567 (M-H)⁻.

Ejemplo 333

45 N-[2-(3-fluorofenil)etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida

El producto deseado se preparó usando 2-(3-fluorofenil)etilamina. EM (IEN) m/e 567 (M-H)⁻.

50 **Ejemplo 334**

N-(2,4-difluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida

55

El producto deseado se preparó usando 2,4-difluorobencilamina. EM (IEN) m/e 571 (M-H)⁻.

Ejemplo 335

60 N-(2,6-difluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida

El producto deseado se preparó usando 2,6-difluorobencilamina. EM (IEN) m/e 571 (M-H)⁻.

Ejemplo 336

N-(ciclopropilmetil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 2661 y ciclopropilmetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 501 (M+H)⁺.

Ejemplo 337

N-(3-etoxipropil)-2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanamida

10

Ejemplo 337A

ácido 2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoico

15

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 279A en el Ejemplo 13. EM (DCI) m/e 390 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 337B

N-(3-etoxipropil)-2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanamida

25

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por Ejemplo 337A y 3-etoxipropilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 475 (M+H)⁺.

Ejemplo 338

N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanamida

30

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 337A y (3,4-difluoro)bencilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 514 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 339

8-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil]-3-(pirimidin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

40

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 337A y (N-fenil)piperazina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 533 (M+H)⁺.

45

Ejemplo 340

N-ciclopentil-2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanamida

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético el y Ejemplo 120 por Ejemplo 337A y ciclopentilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 457 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 341

8-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(pirimidin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

55

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 337A y morfolina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 459 (M+H)⁺.

Ejemplo 342

2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(tetrahidrofuran-3-il-metil)propanamida

60

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 337A y (±)-3-aminometiltetrahidrofurano, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 473 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 343

N-(ciclopentilmetil)-2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanamida

5 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 337A y ciclopentilmetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 471 (M+H)⁺.

Ejemplo 344

N-(ciclopropilmetil)-2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanamida

10 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 337A y ciclopropilmetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 443 (M+H)⁺.

Ejemplo 345

2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(tetrahidrofuran-2-ilmetil)propanamida

20 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 337A y tetrahidrofuran-2-ilmetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 473 (M+H)⁺.

Ejemplo 346

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilN1,3-tiazol-2-ilpropanamida

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 282D y 2-aminotiazol, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 530 (M+H)⁺.

Ejemplo 347

N-(2,5-difluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilpropanamida

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 282D y (2,5-difluoro)bencilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 573 (M+H)⁺.

Ejemplo 348

N-(2-etoxietil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilpropanamida

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 282D y 2-etoxietilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 533 (M+H)⁺.

Ejemplo 349

N-(4-fluorofenil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilpropanamida

45 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 282D y 4-fluoroanilina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 541 (M+H)⁺.

Ejemplo 350

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(quinolin-2-iloxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metilpiridin-2(1H)-ona por quinolin-2(1H)-ona en el Ejemplo 301. EM (IEN) m/e 533 (M+H)⁺.

Ejemplo 351

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(5-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metilpiridin-2(1H)-ona por 5-metilpiridin-2(1H)-ona en el Ejemplo 301. EM (IEN) m/e 497 (M+H)⁺.

Ejemplo 352

- 10 2-{2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]etoxi}-6-metilnicotinonitrilo

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metilpiridin-2(1H)-ona por 6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carbonitrilo en el Ejemplo 301. EM (IEN) m/e 522 (M+H)⁺.

- 15 **Ejemplo 353**

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 20 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metilpiridin-2(1H)-ona por isoquinolin-1(2H)-ona en el Ejemplo 301. EM (IEN) m/e 533 (M+H)⁺.

Ejemplo 354

- 25 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-[2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il]etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metilpiridin-2(1H)-ona por 5-(trifluorometil)piridin-2(1H)-ona en el Ejemplo 301. EM (IEN) m/e 551 (M+H)⁺.

- 30 **Ejemplo 355**

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(3-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metilpiridin-2(1H)-ona por 3-metoxipiridin-2(1H)-ona en el Ejemplo 301. EM (IEN) m/e 513 (M+H)⁺.

Ejemplo 356

- 40 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-[(4-metilpiridin-2-il)oxi]etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metilpiridin-2(1H)-ona por 4-metilpiridin-2(1H)-ona en el Ejemplo 301. EM (IEN) m/e 497 (M+H)⁺.

Ejemplo 357

- 45 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-[(3-metoxipiridin-2-il)oxi]etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metilpiridin-2(1H)-ona por 3-metoxipiridin-2(1H)-ona en el Ejemplo 301. EM (IEN) m/e 513 (M+H)⁺.

- 50

Ejemplo 358

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(3-oxoisoquinolin-2(3H)-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 55 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metilpiridin-2(1H)-ona por isoquinolin-3(2H)-ona en el Ejemplo 301. EM (IEN) m/e 533 (M+H)⁺.

Ejemplo 359

- 60 8-[2-[(6-cloropiridin-2-il)oxi]etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metilpiridin-2(1H)-ona por 6-cloropiridin-2(1H)-ona en el Ejemplo 301. EM (IEN) m/e 517 y 519 (M+H)⁺.

- 65

Ejemplo 360

8-[2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3-metilpiridin-2(1H)-ona por 5-cloropiridin-2(1H)-ona en el Ejemplo 301. EM (IEN) m/e 515 y 517 (M-H).

Ejemplo 361

10 ácido [[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acético

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 54B en el Ejemplo 13. EM (DCI) m/e 409 (M+H)⁺.

Ejemplo 362

[3-(4-acetil-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

- 20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56A por el Ejemplo 54A en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 431 (M+H)⁺, RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,87 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,28 (d, J = 7,80 Hz, 2H), 6,89 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

Ejemplo 363

25 ácido [3-(4-acetil-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acético

- 30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 362 en el Ejemplo 13. EM (IEN) m/e 417 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,27 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 6,84-6,97 (m, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 2,56 (s, 3H).

Ejemplo 364

35 2-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-N,N-dimetilacetamida

- 40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 13 y 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por el Ejemplo 361 y clorhidrato N,N-dimetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 14. EM (APCI) m/e 436 (M+H)⁺, RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,83 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,34 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 6,80-6,95 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (s, 3H).

Ejemplo 365

45 1-[[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetil]pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

- 50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 13 y 3-pirrolidin-1-ilpropilamina por el Ejemplo 73 y pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo, respectivamente, en el Ejemplo 14. EM (DCI) m/e 588 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,87 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,94 (dd, J = 7,96, 2,96 Hz, 1H), 6,80-6,85 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,37-3,47 (m, 4H), 3,17 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,38 (s, 4H), 1,35 (s, 5H).

Ejemplo 366

55 8-[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 60 Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución del Ejemplo 365 (35 mg, 0,06 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 25 mg (70 %) del producto deseado en forma de la sal trifluoroacetato. EM (DCI) m/e 488 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,87 (s, 1H), 7,99-8,08 (m, 4H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,11, 1,25 Hz, 1H), 6,82-6,97 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,83 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 2H), 3,38-3,57 (m, 4H), 2,19 (m, 1H), 1,95 (m, 1H).

Ejemplo 367

ácido [3-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acético

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 72 en el Ejemplo 13. EM (DCI) m/e 390 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 8,09(s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 6,84-6,93 (m, 4H), 6,66 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 368

10 2-[3-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-N,N-dimetilacetamida

- 15 El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 367 y clorhidrato de N,N-dimetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 417 (M+H)⁺, RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,87 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 6,88-6,93 (m, 2H), 6,79-6,83 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 2,14 (s, 3H).

Ejemplo 369

20 8-(2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-3-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 367 y (2S)-2-pirrolidinilmetanol, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 473 (M+H)⁺, RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,88 (d, J = 4,99 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 6,80-6,85 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,39-3,52 (m, 4H), 3,23-3,26 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,76-1,89 (m, 4H).

Ejemplo 370

30 1-[[3-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetil]pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por Ejemplo 367 y pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 558 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,84 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 6,80-6,86 (m, 2H), 6,65 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,55-3,65 (m, 2H), 3,39-3,53 (m, 2H), 3,11-3,30 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,99 (m, 1H), 1,76 (m 1H), 1,37 (d, J = 13,73 Hz, 9H).

Ejemplo 371

N-(2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil)-2-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

- 45 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 361 y 4-(2-aminoetil)benzenosulfonamida, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 592 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,83 (s, 1H), 8,05 (t, J = 5,15 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,34-7,37 (m, 3H), 7,30 (s, 1H), 7,20-7,26 (m, 4H), 6,93 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,82 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,27 (m, 4H), 2,77 (t, J = 7,02 Hz, 1H).

50

Ejemplo 372

1-[[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetil]pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo

- 55 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 361 y pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 578 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,79 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 7,10 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 8,11, 3,12 Hz, 1H), 6,79-6,84 (m, 2H), 3,91-4,02 (m, 4H), 3,59 (m, 1H), 3,37-3,49 (m, 4H), 3,18 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,37 (d, J = 13,10 Hz, 9H).

60

Ejemplo 373

3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

65

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 361 y 3-

piperidinol, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 492 (M+H)⁺. RMN ¹H(500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,81 (d, J = 2,81 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19- 7,23 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,79-6,82 (m, 2H), 3,96-4,16 (m, 4H), 3,49-3,65 (m, 4H), 2,93-3,06 (m, 2H), 1,78 (m, 1H), 1,61 (m, 1H), 1,18-1,41 (m, 2H).

Ejemplo 374

3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-{2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil}-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 361 y (2S)-2-pirrolidinilmetanol, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 492 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d₆): δ 9,80 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19- 7,23 (m, 2H), 6,93 (m, 1H), 6,81-6,84 (m, 2H), 3,89-3,96 (m, 4H), 3,48-3,52 (m, 2H), 3,23-3,27 (m, 4H), 1,77-1,92 (m, 4H).

Ejemplo 375

2-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 361 y 4-(4-morfolinil)anilina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 570 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d₆): δ 9,86 (s, 1H), 9,84 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,33 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,19-7,23 (m, 2H), 6,86-6,97 (m, 5H), 3,95 (s, 3H), 3,71 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,02 (m, 4H).

Ejemplo 376

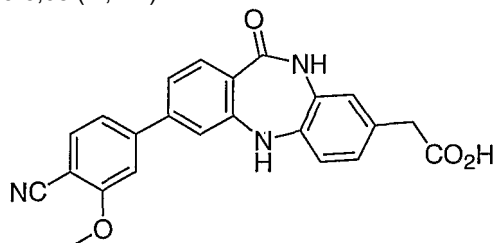
4-([3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 73 y piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 588 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,29-7,31 (dd, J = 8,29, 1,84 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,81-6,85 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,43-3,45 (m, 4H), 3,20-3,29 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 377

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-oxo-2-piperazin-1-iletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazoin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 365 por el Ejemplo 376 en el Ejemplo 366. EM (DCI) m/e 488 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,89 (s, 1H), 8,78 (s, 2H), 7,99-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,31 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,82-6,84 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,36-3,51 (m, 2H), 3,03-3,08 (m, 4H).



Ejemplo 378 ácido [3-(4-ciano-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acético

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 61 en el Ejemplo 13. EM (DCI) m/e 400 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,25 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,29, 1,53 Hz, 1H), 6,84-6,97 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,42 (s, 2H).

Ejemplo 379

2-[3-(4-ciano-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 378 y 4-

morfolin-4-ilfenilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 560 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,89 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,42-7,44 (m, 3H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 6,91-6,97 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,70-3,72 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,01-3,03 (m, 4H).

5

Ejemplo 380

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]Nmetilacetamida

10 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 73 y clorhidrato de metilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 433 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 8,01 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, J = 4,37 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,29-7,35 (m, 3H), 6,84-6,95 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 2,56 (d, J = 4,68 Hz, 3H).

15 Ejemplo 381 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 73 y morfolina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 489 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,80-6,83 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,52 (m, 4H), 3,45 (m, 4H).

20

Ejemplo 382

25 3-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-8-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 367 y morfolina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 459 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,87 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 6,88-6,92 (m, 2H), 6,82 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,59 (s, 2H), 3,49-3,55 (m, 4H), 3,43-3,46 (m, 4H), 2,14 (s, 3H).

30

Ejemplo 383

ácido [3-(2-fluoropiridin-4-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acético

35

Ejemplo 383A

[3-(2-fluoropiridin-4-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56A y el Ejemplo 59B por el Ejemplo 69A y el Ejemplo 6D, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 378 (M+H)⁺. 396 (M+NH₄)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,91 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,30 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,86-6,89 (m, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

45

Ejemplo 383B

ácido [3-(2-fluoropiridin-4-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acético

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 69B por el Ejemplo 383A en el Ejemplo 69C. EM (DCI) m/e 364 (M+H)⁺.

50

Ejemplo 384

N,N-dimetil-2-[11-oxo-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

55

Ejemplo 384A

2-[3-(2-fluoropiridin-4-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-N,N-dimetilacetamida

60 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 383B y clorhidrato de N,N-dimetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 391 (M+H)⁺.

Ejemplo 384B

N,N-dimetil-2-[11-oxo-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 69D por el Ejemplo 384A en el Ejemplo 70. EM (DCI) m/e 389 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,84 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,86 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,80-6,83 (m, 2H), 6,51 (s, 1H), 6,40 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,80 (s, 3H).

10 **Ejemplo 385**

8-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

15 **Ejemplo 385A**

3-(2-fluoropiridin-4-il)-8-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 383B y morfolina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 433 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 385B**

8-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 69D por el Ejemplo 385A en el Ejemplo 70. EM (DCI) m/e 431 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 6,55 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,80-6,82 (m, 2H), 6,52 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 6,41 (dd, J = 6,86, 1,56 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,52-3,53 (m, 2H), 3,48-3,50 (m, 2H), 3,43-3,45 (m, 4H).

30 **Ejemplo 386**

N-(4-morfolin-4-ilfenil)-2-[11-oxo-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

35 **Ejemplo 386A**

2-[3-(fluoropiridin-4-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida

- 40 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 383B y 4(4-morfolinil)anilina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 524 (M+H)⁺.

Ejemplo 386B45 N-(4-morfolin-4-ilfenil)-2-[11-oxo-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

- 50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 69D por el Ejemplo 386A en el Ejemplo 70. EM (DCI) m/e 522 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,88 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 6,86 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 7,28 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 3H), 6,87 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 6,86 Hz, 1H), 3,70-3,72 (m, 4H), 3,45 (s, 2H), 3,01-3,03 (m, 4H).

55 **Ejemplo 387**

[11-oxo-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo

- 60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 69D por el Ejemplo 383A en el Ejemplo 70. EM (DCI) m/e 376 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,66 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,75 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, J = 7,67 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,85-6,87 (m, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,41 (d, J = 6,75 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

Ejemplo 388)65 [3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetato de metilo

Ejemplo 388A(3-amino-4-nitrofenil)acetato de metilo

- 5 Se trató (3-aminofenil)acetato de metilo con anhídrido acético para proporcionar [3-(acetilamino)fenil]acetato de metilo. El producto deseado se preparó sustituyendo *N*-[4-(cianometil)fenil]acetamida por [3-(acetilamino)fenil]acetato de metilo en el Ejemplo 6A. EM (DCI) m/e 211 (M+H)⁺.

Ejemplo 388B

10

4-cloro-2-([5-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-nitrofenil]amino)benzoato de metilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por el Ejemplo 388A en el Ejemplo 1A. EM (APCI) m/e 379 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 388C2-([2-amino-5-(2-metoxi-2-oxoetil)fenil]amino)1-4-clorobenzoato de metilo

- 20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 388B en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 349 (M+H)⁺.

Ejemplo 388D

- 25 (3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il)acetato de metilo

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 5B por el Ejemplo 388C en el Ejemplo 5C. EM (DCI) m/e 317 (M+H)⁺, 334 (M+NH₄)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,88 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,56 (s, 2H).

30

Ejemplo 388E[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetato de metilo

35

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 388D y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 434 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,88 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 6,91-6,93 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,56 (s, 2H).

40

Ejemplo 389ácido [3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acético

45

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 388E en el Ejemplo 13. EM (DCI) m/e 420 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 12,29 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,44, 1,69 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,29, 1,53 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,13, 1,69 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,44 (s, 2H).

50

Ejemplo 3903-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 55 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y morfolina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 489 (M+H)⁺. 506 (M+NH₄)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,32 (m, 1H), 6,90-6,92 (m, 2H), 6,73 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,53 (d, J = 4,37 Hz, 2H), 3,49 (d, J = 4,37 Hz, 2H), 3,45 (d, J = 4,37 Hz, 4H).

60

Ejemplo 3912-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]Npiridin-2-ilacetamida

- 65 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y 2-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 496 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ

10,59 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,24 (d, J = 4,60 Hz, 1H), 7,92-7,98 (m, 3H), 7,67-7,74 (m, 2H), 7,45 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,29, 1,53 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,29, 1,53 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 6,90, 5,37 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,55 (s, 2H).

5 Ejemplo 392

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]Npiridin-3-ilacetamida

10 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y 3-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 496 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,46 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,28 (d, J = 4,60 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,42-7,45 (m, 2H), 7,30 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,29, 1,53 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,29, 1,53 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,80-6,88 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,53 (s, 2H).

15 Ejemplo 393

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]Npiridin-4-ilacetamida

20 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y 4-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 496 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 11,21 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,23-7,28 (m, 2H), 6,92 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,63 (s, 2H).

25 Ejemplo 394

7-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

30 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y 4-piperidinol, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 503 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,78 (s, 1H), 7,93-7,95 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,59, 1,84 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,29, 1,84 Hz, 1H), 6,82-6,84 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 7,98, 1,84 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,03-3,10 (m, 2H), 2,89-2,96 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 2H), 1,08-1,20 (m, 2H).

35 Ejemplo 395

7-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

40 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y 3-piperidinol, respectivamente, en el Ejemplo 120. EM (DCI) m/e 503 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,44, 1,69 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,29, 1,84 Hz, 1H), 6,84-6,91 (m, 2H), 6,77 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,64 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,27-3,38 (m, 2H), 2,93-3,10 (m, 2H), 1,58-1,82 (m, 2H), 1,18-1,4 (m, 2H).

45 Ejemplo 396

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(piridin-3-ilmetil)acetamida

50 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y piridin-3-ilmetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 510 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,79 (s, 1H), 8,51-8,54 (m, 3H), 7,94-7,95 (m, 2H), 7,88 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 7,80, 5,30 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,11, 1,82 Hz, 1H), 4,28 (d, J = 5,93 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,32 (s, 2H).

55 Ejemplo 397

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(piridin-4-ilmetil)acetamida

60 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y piridin-4-ilmetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 120. EM (DCI) m/e 510 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 8,65-8,69 (m, 3H), 7,99-8,01 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 5,93 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,43 (s, 2H).

65

Ejemplo 398

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(piridin-2-ilmetil)acetamida

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y piridin-2-ilmetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 510 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 8,60 (t, J = 5,93 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 4,68 Hz, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,84 (t, J = 7,80 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,30-7,35 (m, 4H), 6,97 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 5,93 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,42 (s, 2H).

10

Ejemplo 399

7-(2-azetidín-1-il-2-oxoetil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 15 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y azetidina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 459 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,88 (s, 1H), 8,01-8,03 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,39, 1,68 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,24, 1,83 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,09, 1,68 Hz, 1H), 4,15 (t, J = 7,63 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,82 (t, J = 7,63 Hz, 2H), 3,27 (s, 2H), 2,13-2,20 (m, 2H).

20

Ejemplo 400

1-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetil]piperidin-3-carboxamida

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y piperidin-3-carboxamida, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 530 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,88 (d, J = 2,44 Hz, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,54, 1,22 Hz, 1H), 7,30-7,32 (m, 2H), 6,75-6,92 (m, 4H), 4,26 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,56-3,68 (m, 2H), 3,01 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,47-1,64 (m, 2H), 1,23 (m, 1H).

30

Ejemplo 401

1-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetil]piperidin-4-carboxamida

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y piperidin-4-carboxamida, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 528 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,87 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,39, 1,68 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,09, 1,68 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,90 (m, 2H), 6,77-6,79 (m, 2H), 4,33 (d, J = 12,82 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,91 (d, J = 13,43, 1H), 3,55-3,62 (m, 2H), 2,98 (t, J = 11,75 Hz, 1H), 2,59 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,64-1,70 (m, 2H), 1,29-1,39 (m, 2H).

40

Ejemplo 402

7-(2-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

45

- El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y (2R)-2-pirrolidinilmetanol, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 503 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 6,88-6,93 (m, 2H), 6,77 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 3,40-3,68 (m, 6H), 1,77-1,90 (m, 4H).

50

Ejemplo 403

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-N,N-dimetilacetamida

55

- El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y N,N-dimetilamina clorhidrato, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 447 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 8,00 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,11 Hz, 8,42, 1,56 Hz, 1H), 6,89-6,91 (m, 2H), 6,78 (dd, J = 7,95, 1,72 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

60

Ejemplo 404

N,N-bis(2-metoxietil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida

5 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y *N,N*-bis(2-metoxietil)amina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 535 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 7,98-8,01 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,37 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,88-6,90 (m, 2H), 6,75 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,60 (s, 2H), 3,40-3,50 (m, 8H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (s, 3H).

10

Ejemplo 405

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N[(2S)-tetrahydrofuran-2-ilmetil]acetamida

15

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y (2S)-tetrahydrofuran-2-ilmetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 503 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,84 (s, 1H).

20

Ejemplo 406

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(2-propoxietil)acetamida

25

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y 2-propoxietilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 505 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,84 (s, 1H), 7,99-8,02 (m, 3H), 7,79 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,37 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,25 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,28-3,37 (m, 6H), 3,18 (c, J = 5,82 Hz, 2H), 1,43-1,50 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,33 Hz, 3H).

30

Ejemplo 407

7-(2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

35

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y (2S)-2-pirrolidinilmetanol, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 503 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,89-6,92 (m, 2H), 6,77 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 3,40-3,68 (m, 6H), 1,77-1,87 (m, 4H).

40

Ejemplo 408

7-[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

45

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y pirrolidin-3-icarbamato de *tert*-butilo, respectivamente, en el Ejemplo 122. Después, el material aislado se trató con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente para proporcionar el producto deseado. EM (DCI) m/e 488 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,87 (d, J = 4,37 Hz, 1H), 8,00-8,02 (m, 4H), 7,81 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,25 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 6,90-6,94 (m, 2H), 6,77-6,81 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,65-3,85 (m, 2H), 3,47-3,56 (m, 4H), 1,84-2,27 (m, 3H).

50

Ejemplo 409

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(2-oxo-2-piperazin-1-iletal)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

55

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 389 y piperazin-1-carboxilato de *tert*-butilo, respectivamente, en el Ejemplo 122. Después, el material aislado se trató con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente para proporcionar el producto deseado. EM (DCI) m/e 488 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,88 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,62-3,69 (m, 6H), 3,04-3,09 (m, 4H).

60

Del Ejemplo 410 al Ejemplo 439 se prepararon usando el mismo procedimiento que del Ejemplo 80 al Ejemplo 118 excepto por la sustitución del Ejemplo 73 por el Ejemplo 389.

65

Ejemplo 4102-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(3-metoxipropil)acetamida

- 5 El producto deseado se preparó usando 3-metoxipropilamina. EM (IEN) m/e 491 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,84 (s, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 7,93 (t, J = 5,61 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,95, 1,72 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,28 (d, J = 6,24 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,05-3,09 (m, 2H), 1,58-1,64 (m, 2H).

10

Ejemplo 411N-(cianometil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida

- 15 El producto deseado se preparó usando aminoacetónitrilo. EM (IEN) m/e 458 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 8,66 (t, J = 5,46 Hz, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 5,61 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,38 (s, 2H).

Ejemplo 412N-(ciclopropilmetil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida

- 25 El producto deseado se preparó usando ciclopropilmetilamina. EM (IEN) m/e 473 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,84 (s, 1H), 7,99-8,05 (m, 3H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 2,92-2,94 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 0,88 (m, 1H), 0,37-0,41 (m, 2H), 0,12-0,15 (m, 2H).

Ejemplo 413N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]Nmetilacetamida

- 35 El producto deseado se preparó usando N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)Nmetilamina. EM (IEN) m/e 519 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,86-3,93 (m, 2H), 3,75-3,83 (m, 2H), 3,59-3,62 (m, 2H), 3,52 (d, J = 3,74 Hz, 1H), 3,40 (d, J = 4,68 Hz, 2H), 3,03 (s, 1H), 2,88 (s, 1H).

40

Ejemplo 4143-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-iletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 45 El producto deseado se preparó usando tiomorfolina. EM (IEN) m/e 505 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 6,90-6,93 (m, 2H), 6,79 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,67-3,76 (m, 4H), 3,61 (d, J = 2,18 Hz, 2H), 2,52-2,54 (m, 2H), 2,45-2,47 (m, 2H).

Ejemplo 4152-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(2-piridin-3-iletil)acetamida

- 55 El producto deseado se preparó usando 2-piridin-3-iletilamina. EM (IEN) m/e 524 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,05-8,07 (m, 2H), 7,98-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,87-6,90 (m, 2H), 6,72 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,33-3,37 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,85 (t, J = 6,71 Hz, 2H).

Ejemplo 4162-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(2-piridin-4-iletil)acetamida

- 65 El producto deseado se preparó usando 2-piridin-4-iletilamina. EM (IEN) m/e 524 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 8,68 (d, J = 6,24 Hz, 2H), 8,08 (t, J = 5,61 Hz, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 6,24 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H),

7,31 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,88-6,91 (m, 2H), 6,74 (dd, J = 7,95, 1,72 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,38-3,41 (m, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,93 (t, J = 6,86 Hz, 2H).

Ejemplo 417

5

N-[2-(2,3-dimetoxifenil)etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida

10 El producto deseado se preparó usando 2-(2,3-dimetoxifenil)etilamina. EM (IEN) m/e 581 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 7,99-8,04 (m, 3H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,84-6,93 (m, 4H), 6,77 (dd, J = 7,95, 1,72 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 7,64, 1,40 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,19-3,23 (m, 2H), 2,66-2,69 (m, 2H).

15 Ejemplo 418

N-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida

20 El producto deseado se preparó usando 2-benzo[1,3]dioxol-5-il-etilamina. EM (IEN) m/e 567 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,84 (s, 1H), 7,96-8,01 (m, 3H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,74-6,76 (m, 3H), 6,59 (dd, J = 7,80, 1,56 Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,26 (s, 2H), 3,19-3,23 (m, 2H), 2,60 (t, J = 7,33 Hz, 2H).

25

Ejemplo 419

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(tien-2-ilmetil)acetamida

30 El producto deseado se preparó usando tien-2-ilmetilamina. EM (IEN) m/e 515 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 8,56 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,89-6,95 (m, 4H), 6,81 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 5,93 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,34 (s, 2H).

35 Ejemplo 420

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazopin-7-il]N(1,3-tiazol-5-ilmetil)acetamida

40 El producto deseado se preparó usando 1,3-tiazol-5-ilmetilamina. EM (IEN) m/e 516 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 9,04 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 8,51 (t, J = 5,46 Hz, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,30 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,79-6,96 (m, 3H), 4,39 (d, J = 5,61 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,38 (s, 2H).

Ejemplo 421

45

N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida

50 El producto deseado se preparó usando 2-(1H-imidazol-4-il)etilamina. EM (IEN) m/e 513 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 8,96 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 8,12 (t, J = 5,77 Hz, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,38-7,40 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,31-3,35 (m, 2H), 3,27 (s, 2H), 3,17 (s, 1H), 2,77 (t, J = 6,86 Hz, 2H).

55 Ejemplo 422

7-[2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]dec-8-il)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

60 El producto deseado se preparó usando 1,4-dioxa-8-azaespiro[4,5]decano. EM (IEN) m/e 545 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,84 (s, 1H), 7,99-8,01 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 6,90-6,92 (m, 2H), 6,79 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,89 (s, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,53 (d, J = 5,61 Hz, 4H), 1,48-1,55 (m, 4H).

65

Ejemplo 423

7-[2-[2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El producto deseado se preparó usando 2,6-dimetilmorfolina. EM (IEN) m/e 545 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,58, 1,72 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 6,89-6,93 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 4,26 (d, J = 13,10 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,84 (d, J = 13,10 Hz, 1H), 3,58 (m, 3H), 3,16 (m, 1H), 2,64 (dd, J = 12,94, 10,76 Hz, 1H), 2,25 (dd, J = 12,94, 11,07 Hz, 1H), 1,06 (m, 6H).

10

Ejemplo 424

7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 15 El producto deseado se preparó usando 1-acetilpiperazina. EM (IEN) m/e 530 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,83 (s, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 6,90-6,92 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,64 (d, J = 7,17 Hz, 2H), 3,35-3,51 (m, 8H), 1,97 (d, J = 3,12 Hz, 3H).

Ejemplo 425

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[2-oxo-2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 25 El producto deseado se preparó usando 1-piridin-2-il-piperazina. EM (IEN) m/e 565 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,87 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 5,46, 1,40 Hz, 1H), 7,99-8,01 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 7,33 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,91-6,93 (m, 2H), 6,78-6,82 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,60-3,65 (m, 4H), 3,54-3,59 (m, 4H).

Ejemplo 426

3-[(3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetil)amino]benzamida

- 35 El producto deseado se preparó usando 3-aminobenzamida. EM (IEN) m/e 537 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,23 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,99-8,03 (m, 3H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,11, 1,25, 1H), 7,51-7,53 (m, 2H), 7,34-7,38 (m, 3H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,00 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 6,87-6,94 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

Ejemplo 427

40 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida

- 45 El producto deseado se preparó usando 4-morfolin-4-ilfenilamina. EM (IEN) m/e 580 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,89 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 9,36 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 6,85-6,93 (m, 4H), 4,03 (s, 3H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 3,01-3,03 (m, 4H).

Ejemplo 428

50 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]Nquinolin-6-ilacetamida

- 55 El producto deseado se preparó usando quinolin-6-ilamina. EM (IEN) m/e 546 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,52 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,85 (m, 1H), 8,39-8,42 (m, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 7,88 (dd, J = 9,20, 2,03 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,90-6,95 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,62 (s, 2H).

Ejemplo 429

60 N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida

- 65 El producto deseado se preparó usando (S)-2-amino-3-metil-1-butanol. EM (IEN) m/e 505 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,83 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,04 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,87 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 6,81-6,89 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,52-3,56 (m, 2H), 3,29-3,37 (m, 3H), 1,81 (m, 1H), 0,81 (dd, J = 9,04, 6,86 Hz, 6H).

Ejemplo 430

(2S)-2-([3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetil)amino)-4-metil-pentanamida

5 El producto deseado se preparó usando L-leucina amida. EM (IEN) m/e 530 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d₆): δ 9,83 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,98 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,29-7,31 (m, 2H), 6,87-6,93 (m, 3H), 6,82 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,34-3,39 (m, 4H), 1,55 (m, 1H), 0,81 (d, J = 6,85 Hz, 3H), 0,79 (d, J = 6,55 Hz, 3H).

Ejemplo 431

N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida

15 El producto deseado se preparó usando (S)-fenilglicinol. EM (IEN) m/e 539 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,83 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,58, 1,72 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 7,24-7,28 (m, 3H), 7,17 (m, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,54-3,57 (m, 2H), 3,39 (d, J = 3,12 Hz, 2H).

Ejemplo 432

N-(2,3-dihidroxipropil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida

25 El producto deseado se preparó usando 3-amino-propano-1,2-diol. EM (IEN) m/e 491 (M+H)⁺.

Ejemplo 433

N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida

30 El producto deseado se preparó usando 3-(1H-imidazol-1-il)propilamina. EM (IEN) m/e 527 (M+H)⁺.

Ejemplo 434

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]acetamida

40 El producto deseado se preparó usando 1-(3-aminopropil)pirrolidin-2-ona. EM (IEN) m/e 544 (M+H)⁺.

Ejemplo 435

N-(2,6-difluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida

45 El producto deseado se preparó usando 2,6-difluorobencilamina. EM (IEN) m/e 545 (M+H)⁺.

Ejemplo 436 (A-801182.0)

N-(2-[4-(aminosulfonil)feniletíl]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida

50 El producto deseado se preparó usando 4-(2-aminoetil)bencenosulfonamida. EM (IEN) m/e 602 (M+H)⁺.

Ejemplo 437

N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida

60 El producto deseado se preparó usando (R)-2-amino-3-metil-1-butanol. EM (IEN) m/e 505 (M+H)⁺.

Ejemplo 438

N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida

5 El producto deseado se preparó usando (R)-fenilglicinol. EM (IEN) m/e 539 (M+H)⁺.

Ejemplo 439

10 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(tien-3-ilmetil)acetamida

El producto deseado se preparó usando tien-3-ilmetilamina. EM (IEN) m/e 515 (M+H)⁺.

Ejemplo 440

15 (3-[4-(aminocarbonil)-3-metoxifenil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}acetato de metilo

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 56A y el Ejemplo 59B por el Ejemplo 54A y 4-cloro-2-metoxibenzamida, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 432 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,84 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,32 Hz, 1H), 7,26-7,29 (m, 2H), 6,96 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,84-6,87 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 2H).

Ejemplo 441

25 8- hidroxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 8C y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 378 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,80 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,58, 1,72 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 6,38 (dd, J = 8,58, 2,65 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H).

Ejemplo 442

35 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 442A

40 4-cloro-2-[(4-metoxi-2-nitrofenil)amino]benzoato de metilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por 4-metoxi-2-nitroanilina en el Ejemplo 1A. EM (DCI) m/e 337 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,46 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,81 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,20, 2,96 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 442B

50 2-[(2-amino-4-metoxifenil)amino]-4-clorobenzoato de metilo

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 442A en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 307 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 8,70 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 2,81 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,19 (dd, J = 8,73, 2,81 Hz, 1H), 5,00 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

Ejemplo 442C

3- cloro-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

60 El Ejemplo 442B se sustituyó por el Ejemplo 12 en el Ejemplo 13 para proporcionar ácido 2-(2-amino-4-metoxifenilamino)-4-cloro-benzoico. Después, este material se trató con 3 equivalentes de HATU en DMF para proporcionar el producto deseado. EM (DCI) m/e 275 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,84 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 6,57-6,59 (m, 2H), 3,86 (s, 3H).

65

Ejemplo 442D8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

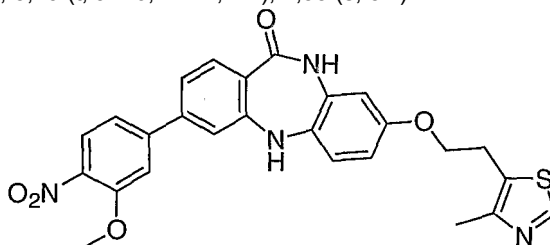
- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 442C y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 392 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,83 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,52 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,29, 1,53 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 6,57-6,61 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,67 (s, 3H).

Ejemplo 4438-etoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 15 El producto deseado se preparó de la misma manera que el Ejemplo 442, comenzando con la sustitución de 4-etoxi-2-nitroanilina por 4-metoxi-2-nitroanilina en el Ejemplo 442A. EM (DCI) m/e 405 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,82 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,78-7,81 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,28 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,55-6,59 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,92 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,02 Hz, 3H).

Ejemplo 4443-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-r2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etoxi-1-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona**Ejemplo 444A**4-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etoxi]-2-nitroanilina

- 20 Una mezcla de 4-amino-3-nitrofenol (386 mg, 2,5 mmol), 2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etanol (0,299 ml, 2,5 mmol), trifetilfosfina soportada por polímero (1,25 g, 3 mmol/g, 3,75 mmol) y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (864 mg, 3,75 mmol) en THF (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 1:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 602 mg (86 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 279 (M+H)⁺, RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 8,83 (s, 1H), 7,37 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,16 (dd, J = 8,99, 2,88 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,10 (t, J = 6,27 Hz, 2H), 3,19 (t, J = 6,27 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H).



35

Ejemplo 444B3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-r2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etoxi-1-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 40 El producto deseado se preparó de la misma manera que el Ejemplo 442, comenzando con la sustitución del Ejemplo 444A por 4-metoxi-2-nitroanilina en el Ejemplo 442A. EM (IEN) m/e 503 (M+H)⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,82 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,00 (s, J = 8,59 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 7,31-7,35 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,13, 1,38 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,55-6,62 (m, 2H), 4,03-4,07 (m, 5H), 3,18 (t, J = 6,14 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H).

45

Ejemplo 4458-[3-(dimetilamino)propoxi]-1-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 50 El producto deseado se preparó de la misma manera que el Ejemplo 444, comenzando con la sustitución del 3-(dimetilamino)propan-1-ol por 2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etanol en el Ejemplo 444A. EM (DCI) m/e 463 (M+H)⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,86 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,28 (dd, J = 8,13, 1,69 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,51 Hz, 1H), 6,58-6,61 (m, 2H), 3,92-4,06 (m, 5H), 3,16 (d, J = 4,60 Hz, 2H), 2,78 (s, 6H), 2,01-2,04 (m, 2H).

55

Ejemplo 4463-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-morfolin-4-iletoksi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 El producto deseado se preparó de la misma manera que el Ejemplo 444, comenzando con la sustitución del 2-morfolin-4-iletanol por 2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etanol en el Ejemplo 444A. EM (DCI) m/e 491 (M+H)⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,89 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,27, 1,40 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,65-6,68 (m, 2H), 4,21-4,24 (m, 2H), 3,99-4,07 (m, 5H), 3,64-3,76 (m, 2H), 3,47-3,56 (m, 2H), 3,24-3,37 (m, 4H).

10

Ejemplo 4473-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-f2-(4-morfolin-4-ilfenil)etoxi-1-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona15 **Ejemplo 447A**2-(4-morfolin-4-ilfenil)etanol

20 Una mezcla de 2-(4-bromofenil)etanol (0,70 ml, 5 mmol), morfolina (0,52 ml, 6 mmol), LHMDs (11 ml, solución 1 M en THF), Pd₂(dba)₃ (46 mg, 0,05 mmol) y CyMAP (24 mg, 0,06 mmol) se calentó a reflujo durante 16 horas. Se enfrió a temperatura ambiente. Se acidificó con HCl 1 M, se agitó durante 10 minutos y se neutralizó con saturado NaHCO₃. Se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 1:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 520 mg (50 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 208 (M+H)⁺, RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 7,15 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,48 Hz, 2H), 3,78-3,87 (m, 6H), 3,11-3,14 (m, 4H), 2,79 (t, J = 6,61 Hz, 2H), 1,43 (m, 1H).

25

Ejemplo 447B30 4-[2-(4-morfolin-4-ilfenil)etoxi]-2-nitroanilina

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etanol por el Ejemplo 447A en el Ejemplo 444A. EM (IEN) m/e 344 (M+H)⁺.

35 Ejemplo 447C (A-845393.0)3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(4-morfolin-4-ilfenil)etoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

40 El producto deseado se preparó de la misma manera que el Ejemplo 442, comenzando con la sustitución del Ejemplo 447B por 4-metoxi-2-nitroanilina en el Ejemplo 442A. EM (IEN) m/e 567 (M+H)⁺, RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,82 (s, 1H), 8,00 (m, 1H), 7,77-7,82 (m, 2H), 7,52 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,26-7,35 (m, 4H), 7,14-7,17 (m, 2H), 6,86-6,91 (m, 2H), 6,57-6,61 (m, 2H), 4,02-4,05 (m, 5H), 3,71-3,74 (m, 4H), 3,28-3,30 (m, 2H), 3,04-3,08 (m, 4H).

40

Ejemplo 448

45

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-piperidin-1-il-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona**Ejemplo 448A**50 2-nitro-5-piperidin-1-ilfenilamina

55 Una mezcla de 5-cloro-2-nitroanilina (1,73 g, 10 mmol), piperidina (1,09 ml, 11 mmol), y K₂CO₃ (1,52 g, 11 mmol) en DMF se calentó a 120 °C durante 24 horas. Se enfrió a temperatura ambiente. Se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 4:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 1,33 g (60 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 222 (M+H)⁺, RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,79 (d, J = 9,83 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,37 (dd, J = 9,83, 2,71 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 3,34-3,38 (m, 4H), 1,53-1,60 (m, 6H).

55

60 **Ejemplo 448B**3-cloro-7-piperidin-1-il-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

65 El Ejemplo 448A se sustituyó por 3,4-diaminobenzoato de metilo en el Ejemplo 1A para proporcionar éster metílico del ácido 4-cloro-2-(2-nitro-5-piperidin-1-il-fenilamino)-benzoico. Después, este material se sustituyó por el Ejemplo 6B en el Ejemplo 6C para proporcionar éster metílico del ácido 2-(2-amino-5-piperidin-1-il-fenilamino)-4-cloro-

benzoico. Posteriormente, este material se sustituyó por el Ejemplo 442B en el Ejemplo 442C para proporcionar el producto deseado. EM (IEN) m/e 328 (M+H)⁺.

Ejemplo 448C

5

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-piperidin-1-il-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 448B y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (IEN) m/e 445 (M+H)⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,67 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 7,52 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,13, 1,69 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,76 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 8,59, 2,76 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,03-3,06 (m, 4H), 1,58-1,62 (m, 4H), 1,49-1,54 (m, 2H).

10

Ejemplo 449

15

7-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 449A

20

[(2S)-1-(3-amino-4-nitrofenil)pirrolidin-2-il]metanol

El producto deseado se preparó sustituyendo piperidina por (2S)-2-pirrolidinilmetanol en el Ejemplo 448A. EM (DCI) m/e 238 (M+H)⁺.

25

Ejemplo 449B

3-cloro-7-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

30

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 448A por el Ejemplo 449A en el Ejemplo 448B. EM (DCI) m/e 344 (M+H)⁺.

Ejemplo 449C

35

7-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 449B y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (IEN) m/e 461 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,57 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,44, 1,69 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,13, 1,38 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 8,75, 2,30 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,46 (dd, J = 10,43, 3,38 Hz, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,19 (dd, J = 10,28, 8,44 Hz, 1H), 2,99 (m, 1H), 1,82-2,02 (m, 4H).

40

Ejemplo 450

45

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-morfolin-4-il-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 450A

50

5-morfolin-4-il-2-nitrofenilamina

El producto deseado se preparó sustituyendo piperidina por morfolina en el Ejemplo 448A: EM (DCI) m/e 224 (M+H)⁺.

Ejemplo 450B

55

3-cloro-7-morfolin-4-il-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 448A por el Ejemplo 450A en el Ejemplo 448B. EM (DCI) m/e 330 (M+H)⁺.

60

Ejemplo 450C

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-morfolin-4-il-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

65

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 450B y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (IEN) m/e 447 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,70 (s, 1H),

8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,33-7,36 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,27, 1,72 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,49 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,73, 2,81 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,00-3,02 (m, 4H).

5 **Ejemplo 451**

7-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

10 **Ejemplo 451A**

1-(3-amino-4-nitrofenil)piperidin-4-ol

El producto deseado se preparó sustituyendo piperidina por 4-hidroxipiperidina en el Ejemplo 448A. EM (DCI) m/e 238 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 451B**

3-cloro-7-(4-hidroxipiperidin-1-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 448A por el Ejemplo 451A en el Ejemplo 448B. EM (DCI) m/e 344 (M+H)⁺.

Ejemplo 451C

25 7-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 451B y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (IEN) m/e 461 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,80 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,34-7,36 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,45-3,48 (m, 2H), 2,96-3,00 (m, 2H), 1,84-1,87 (m, 2H), 1,55-1,57 (m, 2H).

Ejemplo 452

35 {3-[3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il} acetato de metilo

Ejemplo 452A

40 5-(4-yodo-2-metoxifenil)-3-metil-1,2,4-oxadiazol

Una mezcla de ácido 4-yodo-2-metoxibenzoico (83 mg, 0,3 mmol), HATU (114 mg, 0,3 mmol), DIEA (26 µl, 0,15 mmol) y HOBt (8 mg, 0,06 mmol) en DMF se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió acetamida oxima (22 mg, 0,3 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, la reacción se calentó a 110 °C durante 16 horas. Se enfrió a temperatura ambiente. Se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC para proporcionar 37 mg (39 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 317 (M+H)⁺, RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,70 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,31-1,53 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,40 (s, 3H).

50 **Ejemplo 452B**

{3-[3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}acetato de metilo

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 9 y 2- metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxborolan-2-il)fenol por el Ejemplo 452A y el Ejemplo 54A, respectivamente, en el Ejemplo 10. EM (IEN) m/e 471 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,89 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,80 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39-7,41 (m, 2H), 7,33 (dd, J = 8,24, 1,53 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 6,85-6,88 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

60 **Ejemplo 453**

8-(2-etil-2-hidroxibutil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

65

Ejemplo 453A3-cloro-8-(2-etil-2-hidroxi-butil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B y bromuro de metilmagnesio por el Ejemplo 6D y bromuro de etilmagnesio, respectivamente, en el Ejemplo 189A. EM (DCI) m/e 345 (M+H)⁺.

Ejemplo 453B10 8-(2-etil-2-hidroxi-butil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 453A y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59B. EM (DCI) m/e 461 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,8 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,29, 1,84 Hz, 1H), 6,81-6,91 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 2,49-2,51 (m, 2H), 1,27 (c, J = 7,36 Hz, 4H), 0,81 (t, J = 7,36 Hz, 6H).

Ejemplo 45420 3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-8-(2-etil-2-hidroxi-butil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 453A y 2-cloro-4-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 462 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,56 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,08 (d, J = 6,14 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,99-7,01 (m, 2H), 6,78-6,87 (m, 4H), 6,65 (dd, J = 8,59, 2,15 Hz, 1H), 2,47 (s, 1H), 1,27 (c, J = 7,36 Hz, 4H), 0,81 (t, J = 7,36 Hz, 6H).

Ejemplo 45530 N,N-dimetil-2-[11-oxo-3-(piridin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida**Ejemplo 455A**ácido [11-oxo-3-(piridin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acético

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 209 en el Ejemplo 13. EM (DCI) m/e 361 (M+H)⁺.

Ejemplo 455B40 N,N-dimetil-2-[11-oxo-3-(piridin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

- El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 455A y clorhidrato de N,N-dimetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 388 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,49 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,36 (d, J = 7,48 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,49 Hz, 2H), 6,94 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,80-6,84 (m, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,82 (s, 3H).

Ejemplo 45650 N-(4-morfolin-4-ilfenil)-2-[11-oxo-3-(piridin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida

- El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 455A y 4-morfolin-4-ilfenilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 520 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,55 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 9,82 (s, 1H), 8,35 (d, J = 7,48 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 7,48 Hz, 2H), 6,87-6,94 (m, 5H), 6,83 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 2H), 3,70-3,72 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,02-3,04 (m, 4H).

Ejemplo 45760 8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(pirimidin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 208A y 4-aminopirimidina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 376 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,49 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,39 (d, J = 6,24 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 6,24 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,77-6,81 (m, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,03 (s, 6H).

Ejemplo 458

8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 208A y 4-amino-2-picolina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 389 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,41 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,48 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,07-7,10 (m, 2H), 6,93 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,79-6,84 (m, 3H), 2,50-2,52 (m, 5H), 1,04 (s, 6H).

10 **Ejemplo 459**

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 459A

15

3-cloro-8-(2-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se obtuvo en forma de un producto secundario a partir del Ejemplo 208A. EM (DCI) m/e 301 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 459B

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 459A y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 418 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,89 (s, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,80 (d, J = 7,93 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,33-7,35 (m, 2H), 7,30 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,79-6,81 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 2,10 (s, 3H).

30 **Ejemplo 460**

3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-8-(2-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 459A y 2-cloro-4-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 393 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,64 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,09 (d, J = 6,10 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,00-7,02 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,76-6,78 (m, 2H), 6,66 (dd, J = 8,70, 1,98 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 461

40

3-((2-[(2-cloropiridin-4-il)amino]piridin-4-il)amino)-8-(2-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 45 El producto deseado se obtuvo en forma de un producto secundario a partir del Ejemplo 460. EM (DCI) m/e 485 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,63 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,05-8,08 (m, 2H), 7,99 (d, J = 1,83 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 5,80, 1,83 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 2,14 Hz, 1H), 6,75-6,78 (m, 2H), 6,62-6,68 (m, 3H), 3,61 (s, 2H), 2,09 (s, 3H).

Ejemplo 462

50 2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoato de metilo

- El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 266F y 4-aminopirimidina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 404 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,60 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,39 (d, J = 6,55 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,58, 1,72 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 6,55 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,95 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 8,26, 2,03 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).

55

Ejemplo 463

60 2-metil-2-{3-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}propanoato de metilo

- El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 266F y 4-amino-2-picolina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 417 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,43 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,49 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,07-7,09 (m, 2H), 6,90-6,97 (m, 4H), 6,83 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 1,44 (s, 6H).

65

Ejemplo 464

2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanamida

5

Ejemplo 464A

ácido 2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoico

10 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 462 en el Ejemplo 13. EM (DCI) m/e 390 (M+H)⁺.

Ejemplo 464B

15 2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanamida

20 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 464A y 4-(4-morfolino)anilina, respectivamente, en el Ejemplo 208. EM (DCI) m/e 510 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d₆): δ 10,67 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,39 (d, J = 6,55 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,13 (dd, J = 8,58, 1,72 Hz, 1H), 6,91-7,02 (m, 4H), 6,86 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 3,71-3,73 (m, 4H), 3,01-3,03 (m, 4H), 1,48 (s, 6H).

Ejemplo 465

25 2-metil-2-(3-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazapin-8-il)N(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida

Ejemplo 465A

30 ácido 2-metil-2-(3-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)propanoico

35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 463 en el Ejemplo 13. EM (DCI) m/e 403 (M+H)⁺.

Ejemplo 465B

40 2-metil-2-(3-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)N(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida

45 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 465A y 4-(4-morfolino)anilina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 563 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO- d₆): δ 9,53 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,16 (d, J = 4,99 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 6,82-6,92 (m, 7H), 6,60 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 3,71 (m, 4H), 3,01 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo 466

50 3-[(3-(2-hidroxi-etil)piridin-4-il)amino]-8-(1-hidroxi-1-metiletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 466A

2-(4-aminopiridin-3-il)etanol

55 Una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (3,274 g, 15 mmol) en CH₂Cl₂ (8 ml) se añadió a una solución de 4-aminopiridina (1,412 g, 15 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se acidificó con HCl 1 M. Se lavó con CH₂Cl₂. La fase acuosa se neutralizó con K₂CO₃. Se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 2,41 g (83 %) de éster *terc*-butílico del ácido piridin-4-il-carbámico.

60

65 La solución A se preparó combinando éster *terc*-butílico del ácido piridin-4-il-carbámico (388 mg, 2 mmol) en THF (5 ml) y enfriando a -78 °C. Se añadió gota a gota t-BuLi (2,8 ml, solución 1,7 M en pentano). Una vez que se completó la adición, la solución se agitó a -78 °C durante 15 minutos, después se calentó a -15 °C y se agitó durante 90 minutos. En un matraz separado, la solución B se preparó combinando bromoetanol (0,21 ml, 3 mmol) en THF (5 ml) y enfriando a -78 °C. Se añadió gota a gota n-BuLi (1,44 ml, solución 2,5 M en hexanos). Una vez que se completó la adición, la solución se agitó a -78 °C durante 10 minutos. La solución A se enfrió de nuevo a -78 °C y la

solución B se añadió a una solución A mediante una cánula. Se agitó con calentamiento a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se enfrió de nuevo y se interrumpió con agua. Se repartió entre CH₂Cl₂ y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con acetato de etilo al 100 % para proporcionar 91 mg (19 %) de éster *terc*-butílico del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-piridin-4-il]-carbámico.

Una solución de éster *terc*-butílico del ácido [3-(2-hidroxi-etil)-piridin-4-il]-carbámico (91 mg, 0,38 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml) se trató con TFA (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se concentró al vacío para proporcionar 21 mg (23 %) del producto deseado. EM (DCI) m/e 139 (M+H)⁺.

Ejemplo 466B

3-([3-(2-hidroxi-etil)piridin-4-il]amino)-8-(1-hidroxi-1-metiletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-aminopiridina por el Ejemplo 466A en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 387 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,77 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 8,23-8,27 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,12 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,03 (m, 1H), 6,88-6,93 (m, 2H), 6,82 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1H), 3,73 (t, J = 5,93 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 5,76 Hz, 2H), 1,36 (s, 6H).

Ejemplo 467

8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 467A

2-metoxipiridin-4-amina

Se añadió Na (0,7 g, 30 mmol) a metanol (10 ml) a temperatura ambiente. Una vez que se disolvió todo el Na, se añadió 2-cloro-4-aminopiridina (0,5 g, 3,9 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 16 horas. Después de enfriarse la solución de reacción a temperatura ambiente, se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con más cantidad de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto del título. EM (DCI) m/e 125 (M+H)⁺.

Ejemplo 467B

8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 208A y el Ejemplo 467A, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 404 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,48 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,83 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,85-6,89 (m, 2H), 6,66 (dd, J = 5,83, 1,84 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 8,59, 2,15 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 4,86 (s, 1H), 3,81 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

Ejemplo 468

8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-f(2-metilpiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 208A y 4-amino-2-picolina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 388 (M+H)⁺, RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,48 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,63 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 6,83-6,89 (m, 3H), 6,61 (dd, J = 8,90, 2,15 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,36 (s, 6H).

Ejemplo 469

11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-carboxilato de metilo

Ejemplo 469A

3-amino-4-nitrobenzoato de metilo

Una solución de 5-cloro-2-nitro-anilina (6,902 g, 40 mmol), Zn(CN)₂ (2,818 g, 24 mmol), y Pd(PPh₃)₄ (2,311 g, 2 mmol) en DMF (40 ml) se calentó a 120 °C durante 4 días. Se enfrió a temperatura ambiente. Se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 4:1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar 1,49 g (23 %) de 3-amino-4-nitro-benzonitrilo.

Una mezcla de 3-amino-4-nitro-benzonitrilo (1,2 g, 7,36 mmol), HCl concentrado (50 ml), y agua (100 ml) se calentó a reflujo durante 2 días. Se enfrió a temperatura ambiente y se recogió un sólido de color naranja por filtración. El sólido se lavó con agua hasta que el lavado fue neutro, para proporcionar 1,11 g (83 %) de ácido 3-amino-4-nitro-benzoico.

5 Se añadió (trimetilsilil)diazometano (6 ml, solución 2 M en hexanos) a una solución de ácido 3-amino-4-nitro-benzoico en CH₂Cl₂ (25 ml) y metanol (25 ml). Se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó el burbujeo. Se concentró al vacío para proporcionar 1,2 g del producto deseado. EM (DCI) m/e 197 (M+H)⁺.

10 **Ejemplo 469B**

4-cloro-2-[[5-(metoxicarbonil)-2-nitrofenil]amino]benzoato de metilo

15 El producto deseado se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por el Ejemplo 469A en el Ejemplo 1A. EM (DCI) m/e 365 (M+H)⁺.

Ejemplo 469C

3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-carboxilato de metilo

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 2A por el Ejemplo 469B en el Ejemplo 2B. EM (DCI) m/e 303 (M+H)⁺.

Ejemplo 469D

11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-carboxilato de metilo

30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 469C y 4-aminopirimidina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 360 (M+H)⁺, RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10,43 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,34 (d, J = 6,44 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,07 (dd, J = 8,75, 1,99 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 6,44, 0,92 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H).

Ejemplo 470

35 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 470A

3-cloro-7-(1-hidroxi-1-metiletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 1B por el Ejemplo 469C en el Ejemplo 189A. EM (DCI) m/e 303 (M+H)⁺.

Ejemplo 470B

45 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 470A y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 420 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,82 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,58, 1,72 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,89 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 1,38 (s, 6H).

Ejemplo 471

55 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-(pirimidin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 470A y 4-aminopirimidina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 362 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 10,47 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,39 (d, J = 6,55 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,43 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,73, 1,87 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 6,55 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,86 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 1,38 (s, 6H).

Ejemplo 472

2-(3-[(6-metoxipirimidin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)-2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 202B y 6-metoxi-4-aminopirimidina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 580 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,56 (d, J = 9,67 Hz, 2H), 8,79 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,61 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 6,95-7,00 (m, 3H), 6,89 (dd, J = 8,26, 2,03 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 9,04 Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 10 3,87 (s, 3H), 3,72 (m, 4H), 3,03 (m, 4H), 1,47 (s, 6H).

Ejemplo 473

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)oxi]etil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 473A

6-morfolin-4-ilpiridin-3-ol

20 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-(4-bromo-fenil)-etanol por 6-cloro-3-hidroxipiridina en el Ejemplo 447A. EM (DCI) m/e 181 (M+H)⁺.

Ejemplo 473B

25 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)oxi]etil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 204A y 2-hidropiridina por el Ejemplo 239 y el Ejemplo 473A, respectivamente, en el Ejemplo 221A. EM (DCI) m/e 568 (M+H)⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆): δ 9,85 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,81 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 4H), 6,92-6,96 (m, 3H), 6,81 (d, J = 9,05 Hz, 1H), 4,10 (t, J = 6,71 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,68-3,70 (m, 4H), 3,29-3,31 (m, 4H), 2,87 (t, J = 6,55 Hz, 2H).

Ejemplo 474

35 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-r2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 297A y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 538 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,70 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 0,94 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,27, 2,03 Hz, 1H), 6,81-6,94 (m, 8H), 4,04 (t, J = 6,71 Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,70-3,72 (m, 4H), 2,96-2,98 (m, 4H), 2,86 (t, J = 6,71 Hz, 2H).

Ejemplo 475

45 3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-[2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 297A y el Ejemplo 203A, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (DCI) m/e 544 (M+H)⁺. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,65 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,80-6,88 (m, 8H), 6,66 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 50 4,02 (t, J = 6,08 Hz, 2H), 3,69-3,71 (m, 4H), 2,94-2,96 (m, 4H), 2,84 (t, J = 6,55 Hz, 2H).

Ejemplo 476

7-hidroxi-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 476A

(2-[(2-metoxi-5-nitrofenoxi)metoxi]etil)(trimetil)silano

60 Una mezcla de 2-metoxi-5-nitrofenol (10 g, 59,1 mmol) en diclorometano (150 ml) se trató con cloruro de 2-(trimetilsilil)etoximetilo (10,5 ml, 59,3 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (11,3 ml, 64,9 mmol) a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado.

65

Ejemplo 476B4-metoxi-3-([2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)fenilamina

- 5 Una mezcla del Ejemplo 476A, Pt al 5 %/C (1 g) y etanol (500 ml) se equipó con un globo de gas hidrógeno y se agitó a temperatura ambiente. Después de completarse la captación de hidrógeno, la solución se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®). El filtrado se concentró al vacío para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 476C

- 10 N-(4-metoxi-3-([2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)fenil)acetamida
- 15 Una mezcla del Ejemplo 476B, anhídrido acético (20 ml), y 4-(dimetilamino)piridina (722 mg, 5,9 mmol) en dicloroetano (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con hexano y se agitó vigorosamente hasta que se formó un sólido. El sólido se filtró, se enjuagó con hexano y se secó al vacío para producir 15 g (81 % en 3 etapas a partir de los Ejemplos 476A-C) del producto deseado. EM (IEN) m/e 334 (M+Na)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,74 (s, 1H), 7,33 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,67-3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 0,86-0,92 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

Ejemplo 476D

- 25 N-(4-metoxi-2-nitro-5-([2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)fenil)acetamida
- El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 223A por el Ejemplo 476C en el Ejemplo 223B. EM (DCI) m/e 374 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,14 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,69-3,75 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 0,87-0,93 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

Ejemplo 476E4-metoxi-2-nitro-5-([2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)anilina

- 35 Una mezcla del Ejemplo 476D y K₂CO₃ (7,0 g, 50,6 mmol) en metanol (220 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para producir 9,7 g (91 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 315 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,43 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,69-3,75 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 0,89-0,94 (m, 2H), -0,01 (s, 9H).

Ejemplo 476F4-cloro-2-[(4-metoxi-2-nitro-5-([2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)fenil)amino]benzoato de metilo

- 45 El producto deseado se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por el Ejemplo 476E en el Ejemplo 1A. EM (IEN) m/e 483 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,9 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 1,9, 8,7 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,69-3,74 (m, 2H), 0,89-0,95 (m, 2H), -0,06 (s, 9H).

Ejemplo 476G3-cloro-8-metoxi-7-([2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 55 Una mezcla del Ejemplo 476F (11,4 g, 23,6 mmol), LiOH·H₂O (2,97 g, 70,8 mmol), metanol (200 ml), THF (100 ml) y agua (10 ml) se calentó a 65 °C durante 4,25 horas. Cuando se completó la hidrólisis, se añadió trietilamina (65,8 ml, 472 mmol), seguido de SnCl₂·2H₂O (26,6 g, 118 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante una noche, después se enfrió a temperatura ambiente cuando se completó la hidrogenación. Se añadieron DMF (200 ml), trietilamina (16,5 ml, 118 mmol) y HATU (17,95 g, 47,2 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se añadió hexano a una solución del concentrado en éter dietílico para impulsar la formación de un sólido, que se filtró, se enjuagó con hexano y se secó al vacío para dar 8,8 g (89 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 421 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,65-3,72 (m, 2H), 0,86-0,94 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

65

Ejemplo 476H

8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(2-(trimetilsilil)etoximetoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 Una mezcla del Ejemplo 476G (60 mg, 0,14 mmol), el Ejemplo 266G (60 mg, 0,22 mmol), Pd(PPh₃)₄ (66 mg, 0,057 mmol), una solución 1 M de Na₂CO₃ (0,2 ml, 0,2 mmol), y una mezcla 7:2:3 de dimetiléter de etilenglicol/etanol/agua (4 ml) se puso en un vial para procesos de microondas, se cerró y se calentó a 160 °C durante 30 minutos en un sintetizador Emrys ajustado a 300 W. Después, se retiró del instrumento, se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de tierra de diatomeas (Celite®), se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 47 mg (62 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 538 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,27-7,35 (m, 3H), 6,82 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,67-3,72 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 2H), -0,04 (s, 9H).

Ejemplo 476I

7- hidroxí-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

20 Una mezcla del Ejemplo 476H (429 mg, 0,8 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) y metanol (10 ml) se trató con HCl 4 N/dioxano (1 ml, 4,0 mmol) y se agitó durante una hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 325 mg (cuantitativo) del producto deseado. EM (IEN) m/e 408 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆) δ 9,57 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,26-7,35 (m, 3H), 6,59 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,67 (s, 3H).

Ejemplo 477

8-hidroxí-7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 477A

(2-[(2-metoxi-4-nitrofenoxi)metoxi]etil)(trimetil)silano

35 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-metoxi-5-nitrofenol por 2-metoxi-4-nitrofenol en el Ejemplo 476A. EM (IEN) m/e 317 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,89 (dd, J = 2,7, 8,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,70-3,75 (m, 2H), 0,86-0,92 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

Ejemplo 477B

40 3-metoxi-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]anilina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476A por el Ejemplo 477A en el Ejemplo 476B. Ejemplo 477C

45 N-(3-metoxi-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)acetamida

50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476B por el Ejemplo 477B en el Ejemplo 476C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,80 (s, 1H), 7,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,67-3,74 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 0,84-0,90 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

Ejemplo 477D

N-(5-metoxi-2-nitro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)acetamida

55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 223A por el Ejemplo 477C en el Ejemplo 223B. EM (IEN) m/e 357 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,70-3,75 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 0,86-0,92 (m, 2H), -0,03 (s, 9H).

Ejemplo 477E

60 5-metoxi-2-nitro-4-[(2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]anilina

65 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476D por el Ejemplo 477D en el Ejemplo 476E. EM (IEN) m/e 313 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,59 (s, 1H), 7,43 (s a, 2H), 6,52 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,68-3,73 (m, 2H), 0,86-0,91 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

Ejemplo 477F

4-cloro-2-[(5-metoxi-2-nitro-4-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]fenil)amino]benzoato de metilo

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por el Ejemplo 477E en el Ejemplo 1A. EM (IEN) m/e 483 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,96 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,11 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,72-3,78 (m, 2H), 0,89-0,94 (m, 2H), -0,01 (s, 9H).

10 Ejemplo 477G

3-cloro-7-metoxi-8-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476F por el Ejemplo 477F en el Ejemplo 476G. EM (IEN) m/e 421 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,71 (m, 2H), 0,86-0,91 (m, 2H), -0,02 (s, 9H).

20 Ejemplo 477H

7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G por el Ejemplo 477G en el Ejemplo 476H. EM (IEN) m/e 538 (M+H)⁺.

Ejemplo 477I

8- hidroxil-7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476H por el Ejemplo 477H en el Ejemplo 476I. EM (IEN) m/e 408 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,26-7,35 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,70 (s, 3H).

35 Ejemplo 478

8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(tetrahydro-2H-pirano-2-ilmetoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 40 Una mezcla del Ejemplo 476I (40 mg, 0,098 mmol), 2-bromometil-tetrahydro-2H-pirano (0,13 ml, 0,98 mmol), K₂CO₃ (136 mg, 0,98 mmol) y DMF (2 ml) se calentó a 100 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 49:1 de diclorometano/metanol para proporcionar 23 mg (47 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 506 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 1,7, 8,5 Hz, 1H), 7,26-7,31 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,72-3,94 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 1,82 (m, 1H), 1,64 (m, 1H), 1,41-1,55 (m, 3H), 1,27 (m, 1H).

50 Ejemplo 479

8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[(1-metilpiperidin-3-il)metoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 55 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahydro-2H-pirano por 3-clorometil-1-metil-piperidina en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 519 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 1,7, 8,5 Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,69-3,87 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,12-2,29 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 1,58-1,75 (m, 2H), 1,49 (m, 1H), 1,10 (m, 1H), 0,88 (m, 1H).

60 Ejemplo 480

8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(piridin-2-ilmetoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 65 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahydro-2H-pirano por clorhidrato de 2-(clorometil)piridina en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 499 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,32-7,35 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,71 (s,

3H).

Ejemplo 481

5 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(piridin-3-ilmetoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por clorhidrato de 3-(clorometil)piridina en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 499 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 8,65 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 1,6, 4,7 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,77-7,79 (m, 2H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 5,0, 7,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 1,6, 8,1 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).

Ejemplo 482

15 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(piridin-4-ilmetoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por clorhidrato de 4-(clorometil)piridina en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 499 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Ejemplo 483

25 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[(5-metilisoxazol-3-il)metoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por 3-bromometil-5-metil-isoxazol en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 503 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,27-7,36 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,30 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,41 (d, J = 0,7 Hz, 3H).

Ejemplo 484

35 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 484A

40 clorhidrato de 5-(clorometil)-1-metil-1H-imidazol

Una mezcla de (1-metil-1H-imidazol-5-il)metanol (500 mg, 4,5 mmol) en DMF (5 ml) a -5 °C se trató lentamente con cloruro de tionilo (0,49 ml, 6,7 mmol), se agitó durante 10 minutos más a -5 °C, se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1,5 horas, se enfrió a -5 °C, se inactivó con alcohol isopropílico y acetato de etilo, se agitó durante 30 minutos a -5 °C, se concentró al vacío y se filtró para recoger el sólido. El sólido se enjuagó con acetato de etilo y se secó al vacío para dar (212 mg, 28 %) del producto deseado en forma de la sal clorhidrato. EM (DCI) m/e 131 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,10 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

Ejemplo 484B

50 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por el Ejemplo 484A en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 502 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,08 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 9,04 (m, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,49-7,56 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 1,7, 8,5 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,05-5,30 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,69 (s, 3H).

Ejemplo 485

60 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por clorhidrato de 4-clorometil-2-metil-tiazol en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 519 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,27-7,35 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,00 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

Ejemplo 486

8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahydro-2H-piran por 5-clorometil-2-oxazolidinona en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 507 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4.0 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,27-7,34 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,97-4,09 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (t, J = 8,9 Hz, 1H).

Ejemplo 487

8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(tetrahydrofuran-2-ilmetoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

15 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahydro-2H-pirano por 2-bromometil-tetrahydro-furano en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 492 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,26-7,35 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,10 (m, 1H), 3,81-3,84 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,77-1,90 (m, 2H), 1,63 (m, 1H).

20 Ejemplo 488 (A-836095.0)

7-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

25 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahydro-2H-pirano por 4-clorometil-2,2-dimetil-[1,3]dioxolano en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 522 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 1,7, 8,5 Hz, 1H), 7,27-7,32 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 6,6, 8,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,74 (dd, J = 5,9, 8,3 Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

Ejemplo 489

35 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 489A

(2R)-2-([(4-metilfenil)sulfonil]oxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

40 Una mezcla de Boc-D-prolinol (201 mg, 1,0 mmol), cloruro de p-toluenosulfonilo (400 mg, 2,1 mmol), trietilamina (420 µl, 3,0 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (12 mg, 0,1 mmol) en diclorometano (10 ml) se calentó a 40 °C durante 48 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 160 mg (45 %) del producto deseado.

Ejemplo 489B

50 (2R)-2-([(8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]oxi)metil]pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahydro-2H-pirano por el Ejemplo 489A en el Ejemplo 478.

Ejemplo 489C

55 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

60 Una mezcla del Ejemplo 489B en metanol (2 ml) se trató con HCl 4,0 N/dioxano (0,15 ml, 0,6 mmol), se agitó durante una noche a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa para dar 3,9 mg (9 %) del producto deseado en forma de la sal de TFA. EM (IEN) m/e 491 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,77-7,80 (m, 2H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,83-3,96 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,17-3,27 (m, 3H), 2,13 (m, 1H), 1,84-2,01 (m, 2H), 1,72 (m, 1H).

65

Ejemplo 4907,8-dimetoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El producto deseado se obtuvo sustituyendo 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por yodometano en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 422 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,61 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,52 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 1,8, 8,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,66 (s, 3H).

10 **Ejemplo 491**8-metoxi-7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 15 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 510 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 1,5, 8,5 Hz, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,98-4,00 (m, 2H), 3,70-3,72 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,57-3,59 (m, 2H), 3,44-3,46 (m, 2H), 3,23 (s, 3H).

20 **Ejemplo 492**7-(2,3-dihidroxi-propoxi)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por 3-cloro-1,2-propanodiol en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 482 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,91 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 4,63 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,73-3,80 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), z,-3,45 (m, 2H).

30 **Ejemplo 493**7-[3-hidroxi-2,2-bis(hidroxi)metil]propoxi-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por 2-(bromometil)-2-(hidroximetil)-1,3-propanodiol en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 526 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 1,7, 8,5 Hz, 1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,34 (t, J = 5,1 Hz, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,48 (d, J = 5,4 Hz, 6H).

40

Ejemplo 494ácido 2-hidroxi-3-[[8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]oxi]propano-1-sulfónico

45

- El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por hidrato de sal sódica del ácido 3-cloro-2-hidroxi-1-propanosulfónico en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 546 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,62 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,26-7,37 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,96 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,76 (m, 1H), 2,60 (m, 1H).

50

Ejemplo 4957-(3-aminopropoxi)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

55

- El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por *N*-(3-bromo-propil)ftalimida en el Ejemplo 478, seguido de la adición de hidrato de hidrazina y THF. La mezcla se calentó a 50 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 6 mg (8 %) del producto deseado en forma de la sal de TFA. EM (IEN) m/e 465 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,76-7,79 (m, 2H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,28-7,35 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,95-3,99 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,91-2,95 (m, 2H), 1,93-2,04 (m, 2H).

60

Ejemplo 4967-[2-(dimetilamino)etoxi]-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

65

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por (2-cloroetil)dimetilamina en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 479 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 1,5, 8,3 Hz, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,95 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,60 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,21 (s, 6H).

5

Ejemplo 497

7-(2-cloroetoxi)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

10 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por metanosulfonato de 2-cloroetilo en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 470 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 1,7, 8,5 Hz, 1H), 7,27-7,30 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,13-4,16 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,89-3,93 (m, 2H), 3,69 (s, 3H).

15 **Ejemplo 498**

8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(2-pirrolidin-1-iletóxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

20 Una mezcla del Ejemplo 497 (11 mg, 0,023 mmol), pirrolidina (3,9 µl, 0,046 mmol), K₂CO₃ (6,5 mg, 0,046 mmol) y DMF (0,5 ml) se calentó durante una noche a 50 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 6 mg (51 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 505 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78-7,80 (m, 2H), 7,53 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,29-7,35 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,18 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,44-3,68 (m, 4H), 3,11-3,17 (m, 2H), 2,00-2,07 (m, 2H), 1,95-1,93 (m, 2H).

25

Ejemplo 499

8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(2-morfolin-4-iletóxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

30 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por clorhidrato de 4-(2-cloroetil)morfolina en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 521 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,71 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77-7,78 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,29-7,33 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,20-4,22 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,87-3,97 (m, 2H), 3,60-3,89 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,48-3,55 (m, 2H), 3,10-3,40 (m, 4H).

35 **Ejemplo 500**

7-(4-hidroxibutoxi)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 500A

40

7-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butoxil-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

45 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por *terc*-butil(4-yodobutoxi)dimetilsilano en el Ejemplo 478.

Ejemplo 500B

7-(4-hidroxibutoxi)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

50

Una mezcla del Ejemplo 500A, Et₃NF·H₂O (10 equiv.) y THF se calentó durante una noche a 65 °C, se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 50 mg (28 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 480 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 1,5, 8,6 Hz, 1H), 7,28-7,30 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,44 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,69-1,76 (m, 2H), 1,51-1,58 (m, 2H).

55

Ejemplo 501

7-(4-hidroxibutoxi)-3-(4-hidrox-3-metoxifenil)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

60

Ejemplo 501A

3-cloro-7-hidrox-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

65

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476H por el Ejemplo 476G en el Ejemplo 4761. EM (IEN)

m/e 291 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,57 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 3,66 (s, 3H).

Ejemplo 501B

5

7-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butoxil-3-cloro-8-metoxi-5,10-dihidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476 y 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por el Ejemplo 501A y *terc*-butil(4-yodobutoxi)dimetilsilano, respectivamente, en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 477 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 3,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,53-1,62 (m, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

10

Ejemplo 501C

15

7-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butoxi-1-3-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-8-metoxi-5,10-dihidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G y el Ejemplo 266G por el Ejemplo 501B y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol, respectivamente, en el Ejemplo 476H. EM (IEN) m/e 565 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 501D

25

7-(4-hidroxi-butoxi)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo A-500A por el Ejemplo 501C en el Ejemplo 500B. EM (IEN) m/e 451 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,51 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,04-7,20 (m, 4H), 6,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 4,43 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,39-3,50 (m, 2H), 1,68-1,77 (m, 2H), 1,49-1,59 (m, 2H).

30

Ejemplo 502

7-(4-hidroxi-butoxi)-8-metoxi-3-(pirimidin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 502A

35

7-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butoxi-1-8-metoxi-3-(pirimidin-4-ilamino)-5,10-dihidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 501B y 4-aminopirimidina, respectivamente, en el Ejemplo 191.

40

Ejemplo 502B

7-(4-hidroxi-butoxi)-8-metoxi-3-(pirimidin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

45

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 500A por el Ejemplo 502A en el Ejemplo 500B. EM (IEN) m/e 422 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,73 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,61-7,65 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 1,5, 8,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,42 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,88 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,45 (c, J = 6,1 Hz, 2H), 1,69-1,76 (m, 2H), 1,51-1,58 (m, 2H).

50

Ejemplo 503

4-[[7-(4-hidroxi-butoxi)-8-metoxi-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il]amino]piridin-2-carbonitrilo

55

Ejemplo 503A

4-(7-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butoxi]-8-metoxi-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-ilamino)-piridin-2-carbonitrilo

60

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 501B y Ejemplo 193A, respectivamente, en el Ejemplo 191.

65

Ejemplo 503B

4-([7-(4-hidroxi-butoxi)-8-metoxi-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il]amino)piridin-2-carbonitrilo

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 500A por el Ejemplo 503A en el Ejemplo 500B. EM (IEN) m/e 446 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,44 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 2,5, 5,9 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 2,0, 8,6 Hz, 1H), 6,625 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,45 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,44 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,69-1,75 (m, 2H), 1,52-1,55 (m, 2H).

10

Ejemplo 504

3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-7-(4-hidroxi-butoxi)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

15 **Ejemplo 504A**

7-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butoxi]-3-(2,6-difluoro-piridin-4-ilamino)-8-metoxi-5,10-dihidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 501B y el Ejemplo 203A, respectivamente, en el Ejemplo 191.

Ejemplo 504B25 3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-7-(4-hidroxi-butoxi)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 500A por el Ejemplo 504A en el Ejemplo 500B. EM (IEN) m/e 457 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 7,65-7,68 (m, 2H), 6,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 3,0, 9,0 Hz, 1H), 6,62 (s, 2H), 6,57 (s, 2H), 4,43 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,87 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,44 (c, J = 6,0 Hz, 2H), 1,67-1,75 (m, 2H), 1,50-1,58 (m, 2H).

30

Ejemplo 505

7-(4-hidroxi-butoxi)-8-metoxi-3-[(2,3,6-trifluoropiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

35

Ejemplo 505A

7-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butoxi]-8-metoxi-3-(2,3,6-trifluoro-piridin-4-ilamino)-5,10-dihidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

40

El producto deseado se preparó sustituyendo Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 501B y Ejemplo 199A, respectivamente, en el Ejemplo 191.

Ejemplo 505B45 7-(4-hidroxi-butoxi)-8-metoxi-3-[(2,3,6-trifluoropiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 500A por el Ejemplo 505A en el Ejemplo 500B. EM (IEN) m/e 475 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,52 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 7,55-7,68 (m, 2H), 6,87 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,76-6,81 (m, 2H), 6,62-6,64 (m, 2H), 4,42 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 3,77-3,97 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,44 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,69-1,75 (m, 2H), 1,51-1,57 (m, 2H).

50

Ejemplo 506

7-etoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

55

Ejemplo 506A

5-etoxi-2-nitroanilina

60 Una mezcla de metal de sodio (1,86 g, 80,9 mmol) y etanol (65 ml) se agitó a temperatura ambiente hasta que todo el metal de sodio se hubo consumido. Se añadió 5-cloro-2-nitroanilina (4,64 g, 26,9 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 48 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se inactivó con agua, se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 7:3 de hexano/acetato de etilo para proporcionar 4,6 g (94 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 183 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,90 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,46 (s a, 2H), 6,43 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,23 (dd, J = 2,7, 9,5 Hz, 1H), 4,04 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,33 (t, J = 7,0 Hz,

65

3H).

Ejemplo 506B

5 4-cloro-2-[(5-etoxi-2-nitrofenil)amino]benzoato de metilo

El producto deseado se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por el Ejemplo 506A en el Ejemplo 1A. EM (IEN) m/e 351 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 8,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 2,5, 9,3 Hz, 1H), 4,11 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 1,33 (t, J = 6,9 Hz, 3H).

Ejemplo 506C

15 3-cloro-7-etoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476F por el Ejemplo 506B en el Ejemplo 476G. EM (IEN) m/e 289 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,50-6,56 (m, 2H), 3,94 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

Ejemplo 506D

25 7-etoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G por el Ejemplo 506C en el Ejemplo 476H. EM (IEN) m/e 406 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 2,7, 8,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,95 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 507

30 7-(4-hidroxibutoxi)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 507A

35 3-cloro-7-hidroxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Una mezcla del Ejemplo 506C (1,87 g, 6,5 mmol) en diclorometano (50 ml) at -78 °C se trató gota a gota con una solución 1,0 M de BBr₃ en diclorometano, se agitó durante una noche y se dejó alcanzar temperatura ambiente, se inactivó con una solución saturada de cloruro de amonio, se concentró al vacío y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto deseado.

Ejemplo 507B

45 3-cloro-7-hidroxi-5-([2-(trimetilsilil)etoxi]metil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-metoxi-5-nitrofenol por el Ejemplo 507A en el Ejemplo 476A. EM (IEN) m/e 391 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,04 (s, 1H), 9,37 (s a, 1H), 7,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 2,5, 8,7 Hz, 1H), 4,90-5,03 (m, 2H), 3,62 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 0,93-0,98 (m, 2H), 0,01 (s, 9H).

Ejemplo 507C

55 7-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butoxi]-1-3-cloro-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5,10-dihidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476 y 2-bromometil-tetrahydro-2H-pirano por el Ejemplo 507B y *terc*-butil(4-yodobutoxi)dimetilsilano, respectivamente, en el Ejemplo 478. EM (IEN) m/e 577 (M+H)⁺.

Ejemplo 507D

65 7-[4-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-butoxi]-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-5,10-dihidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G por el Ejemplo 507C en el Ejemplo 476H.

Ejemplo 507E

7-(4-hidroxibutoxi)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 500A por el Ejemplo 507D en el Ejemplo 500B. EM (IEN) m/e 450 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,28-7,38 (m, 3H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 2,9, 8,7 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,89 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,65-1,78 (m 2H), 1,46-1,59 (m, 2H).

10 **Ejemplo 508**

7-(2-hidroxietoxi)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 508A

15

7-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-1-3-cloro-5-(2-trimetilsilanil-etoximetil)-5,10-dihidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476 y 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por el Ejemplo 507B y (2-bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano, respectivamente, en el Ejemplo 478.

Ejemplo 508B

25

7-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-1-3-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-5,10-dihidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G por el Ejemplo 508A en el Ejemplo 476H.

Ejemplo 508C

30

7-(2-hidroxietoxi)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 500A por el Ejemplo 508B en el Ejemplo 500B. EM (IEN) m/e 422 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,53 (dd, J = 2,7, 8,8 Hz, 1H), 4,83 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,68 (c, J = 5,2 Hz, 2H).

Ejemplo 509

40

7-(2,3-dihidroxipropoxi)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 509A

3-cloro-7-(2,3-dihidroxipropoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476 y 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por el Ejemplo 507B y 3-cloro-1,2-propanodiol, respectivamente, en el Ejemplo 478.

Ejemplo 509B

50

7-(2,3-dihidroxipropoxi)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G por el Ejemplo 509A en el Ejemplo 476H. EM (IEN) m/e 452 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,77 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 6,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 2,7, 8,8 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,86 (m, 1H), 3,69-3,82 (m, 2H), 3,40-3,60 (m, 4H).

Ejemplo 510

60

7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-1-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 510A

3-cloro-7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-1-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 65 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476 y 2-bromometil-tetrahidro-2H-pirano por el Ejemplo 507B y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, respectivamente, en el Ejemplo 478.

Ejemplo 510B

7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G por el Ejemplo 510A en el Ejemplo 476H. EM (IEN) m/e 480 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,78 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30-7,37 (m, 3H), 6,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 2,7, 8,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 4,01 (dd, J = 3,7, 5,4 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 3,9, 5,6 Hz, 2H), 3,54-3,60 (m, 2H), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,24 (s, 3H).

10

Ejemplo 511

7-(metoximetil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 511A

4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-yodobenzoato de metilo

20 Una mezcla de 4-amino-3-yodobenzoato de metilo (5,0 g, 18,0 mmol), dicarbonato de di-*tert*-butilo (4,7 g, 21,7 mmol), trietilamina (7,6 ml, 54,2 mmol), 4-(dimetilamino)piridina (22 mg, 0,18 mmol) y diclorometano (150 ml) se calentó durante una noche a 40 °C, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar los 3,4 g (50 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 395 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

25

Ejemplo 511B

ácido 4-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-3-yodobenzoico

30

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476F por el Ejemplo 511A en la primera etapa del Ejemplo 476G. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se acidificó a pH 6-7 con una solución saturada de ácido cítrico, se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 3,27 g (cuantitativo) del producto deseado. EM (IEN) m/e 362 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (s, 1H), 8,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,9, 8,3 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 1,48 (s, 9H).

35

Ejemplo 511C

4-(hidroximetil)-2-yodofenilcarbamato de *tert*-butilo

40

Una mezcla del Ejemplo 511B (363 mg, 1,0 mmol) en THF (2 ml) a 0 °C se trató lentamente con una solución 1,0 M de borano en THF (2,0 ml, 2,0 mmol), se dejó alcanzar temperatura ambiente, se inactivó lentamente con una solución saturada de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para proporcionar 275 mg (79 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 350 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,44 (s, 1H), 7,77 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,25-7,32 (m, 2H), 5,25 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H).

45

Ejemplo 511D

2-[[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-(hidroximetil)fenil]amino]-4-clorobenzoato de metilo

50

El producto deseado se preparó sustituyendo 4-cloro-2-yodobenzoato de metilo y 3,4-diaminobenzoato de metilo por el Ejemplo 511C y 2-amino-4-clorobenzoato de metilo, respectivamente, en el Ejemplo 1A. EM (IEN) m/e 407 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,22 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 1,38 (s, 9H).

55

Ejemplo 511E

ácido 2-[[2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]-5-(hidroximetil)fenil]amino]-4-clorobenzoico

60

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 511A por el Ejemplo 511D en el Ejemplo 511B. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,08 (s a, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 6,72 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,21 (t,

65

J = 5,8 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 511F

5 ácido 2-[[2-amino-5-(hidroximetil)fenil]amino]-4-clorobenzoico

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 489B por el Ejemplo 511E en el Ejemplo 489C.

Ejemplo 511 G

10

3- cloro-7-(metoximetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 224F por el Ejemplo 511F en el Ejemplo 224G. EM (IEN) m/e 289 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (m, 3H), 6,85 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,26 (s, 3H).

15

Ejemplo 511H

20

7-(metoximetil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G por el Ejemplo 511G en el Ejemplo 476H. EM (IEN) m/e 406 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 7,01 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 1,7, 8,1 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,27 (s, 3H).

25

Ejemplo 512 (A-838047.0)

7-(3-metoxi-4-nitrobencil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

30 Ejemplo 512A

7-(bromometil)-3-cloro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 506C por el Ejemplo 511G en el Ejemplo 507A. EM (IEN) m/e 337 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 512B

40

7-(3-metoxi-4-nitrobencil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G por el Ejemplo 512A en el Ejemplo 476H. EM (IEN) m/e 527 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,81 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 4H), 6,81-6,94 (m, 4H), 4,02 (s, 3H), 3,94 (s, 2H), 3,91 (s, 3H).

45 Ejemplo 513

7-[[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]metil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

50 Ejemplo 513A

3-cloro-7-([2-(dimetilamino)etil](metil)amino)metil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Una mezcla del Ejemplo 512A (50 mg, 0,15 mmol) y *N,N,N'*-trimetiletilediamina (300 µl, 2,3 mmol) se calentó a 50 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 31,5 mg (59 %) del producto deseado.

55

Ejemplo 513B

60

7-[[[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]metil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G por el Ejemplo 513A en el Ejemplo 476H. EM (IEN) m/e 476 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30-7,40 (m, 3H), 6,99-7,05 (m, 3H), 4,04 (s, 3H), 3,80-4,20 (m, 6H), 3,33 (s a,

65

3H), 2,79 (s, 6H).

Ejemplo 514

5 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]metil}-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 514A

10 3-cloro-7-[(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]metil}-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Una mezcla del Ejemplo 512A (50 mg, 0,15 mmol) y 2-(tetrahidro-piran-4-il)-etilamina (38,3 mg, 0,30 mmol) en dioxano (2,0 ml) se calentó a 11 horas a 50 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 30,3 mg (53 %) del producto deseado. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,00-7,08 (m, 3H), 6,97 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 4,00-4,04 (m, 2H), 3,78-3,86 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 3H), 2,88-3,00 (m, 2H), 1,49-1,58 (m, 4H), 1,11-1,19 (m, 2H).

Ejemplo 514B

20 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[(2-tetrahidro-2H-piran-4-iletil)amino]metil}-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G por el Ejemplo 514A en el Ejemplo 476H. EM (IEN) m/e 503 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s, 1H), 8,59 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, 2H), 7,00-7,08 (m, 3H), 4,03 (s, 3H), 3,98-4,07 (m, 2H), 3,77-3,85 (m, 2H), 3,18-3,31 (m, 3H), 2,87-3,01 (m, 2H), 1,46-1,59 (m, 4H), 1,06-1,26 (m, 2H).

Ejemplo 515

30 8-etil-7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 515A

35 3-cloro-8-hidroxi-7-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476H por el Ejemplo 477G en el Ejemplo 476I. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,46 (s, 1H), 3,70 (s, 3H).

Ejemplo 515B

trifluorometanosulfonato de 3-cloro-7-metoxi-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-ilo

45 Una mezcla del Ejemplo 515A (290,3 mg, 1,0 mmol) en THF (10 ml) se trató con NaH (dispersión en aceite al 60 %, 44 mg, 1,1 mmol) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió *N*-feniltrifluorometanosulfonimida (429 mg, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche, se inactivó con agua, se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y hexano, se filtró y se secó al vacío para proporcionar 211 mg (50 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 423 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,71 (s, 3H).

Ejemplo 515C

55 3-cloro-7-metoxi-8-vinil-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Una mezcla del Ejemplo 515B (210 mg, 0,5 mmol), tributil(vinil)estaño (175 µl, 0,6 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35 mg, 0,05 mmol), LiCl (169 mg, 4,0 mmol) y DMF se enjuagó con nitrógeno, se calentó a 50 °C durante una noche, se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con una solución saturada de fluoruro potásico, se agitó durante 15 minutos, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con un gradiente de disolventes de 4:1 a 1:1 de hexano/acetato de etilo para dar 77 mg (52 %) del producto deseado. EM (IEN) m/e 301 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,72 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 11,2, 18,0 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,56 (dd, J = 1,5, 17,8 Hz, 1H), 5,14 (dd, J = 1,7, 11,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H).

Ejemplo 515D3-cloro-8-etil-7-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476A por el Ejemplo 515C en el Ejemplo 476B. EM (IEN) m/e 303 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,43 (c, J = 7,6 Hz, 2H), 1,06 (t, J = 7,5 Hz, 3H).

10 **Ejemplo 515E**8-etil-7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 15 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G por el Ejemplo 515D en el Ejemplo 476H. EM (IEN) m/e 420 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 2,43 (c, J = 7,5 Hz, 2H), 1,06 (t, J = 7,6 Hz, 3H).

20 **Ejemplo 516**8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-vinil-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona**Ejemplo 516A**

- 25 trifluorometanosulfonato de 3-cloro-8-metoxi-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-ilo

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 515A por el Ejemplo 501A en el Ejemplo 515B. EM (IEN) m/e 423 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,03 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 7,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 3,79 (s, 3H).

30

Ejemplo 516B3-cloro-8-metoxi-7-vinil-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 515B por el Ejemplo 516A en el Ejemplo 515C. EM (IEN) m/e 301 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 11,2, 18,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,60 (dd, J = 1,7, 17,6 Hz, 1H), 5,19 (dd, J = 1,4, 11,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H).

40 **Ejemplo 516C**8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-vinil-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G por el Ejemplo 516B en el Ejemplo 476H. EM (IEN) m/e 418 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,26-7,40 (m, 3H), 7,18 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 11,2, 17,6 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,61 (d, J = 17,8 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,72 (s, 3H).

50 **Ejemplo 517**8-(3-hidroxipropil)-7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona**Ejemplo 517A**

- 55 N-(4-bromo-3-metoxifenil)acetamida

El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromo-1-metoxi-4-nitro-benceno por 1-bromo-2-metoxi-4-nitro-benceno en el Ejemplo 223A. EM (DCI) m/e 244 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,05 (s, 1H), 7,448 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,445 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,04 (s, 3H).

60

Ejemplo 517BN-(4-bromo-5-metoxi-2-nitrofenil)acetamida

- 65 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 223A por el Ejemplo 517A en el Ejemplo 223B. EM (DCI) m/e 306 (M+NH₄)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,37 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,13 (s,

3H).

Ejemplo 517C

5 4-bromo-5-metoxi-2-nitroanilina

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 223B por el Ejemplo 517B en el Ejemplo 223C. EM (DCI) m/e 247 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,12 (s, 1H), 7,62 (s, 2H), 6,60 (s, 1H), 3,86 (s, 3H).

10 **Ejemplo 517D**

2-[(4-bromo-5-metoxi-2-nitrofenil)amino]-4-clorobenzoato de metilo

15 El producto deseado se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por el Ejemplo 517C en el Ejemplo 1A. EM (IEN) m/e 415 (M+H)⁺.

Ejemplo 517E

20 8-bromo-3-cloro-7-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476F por el Ejemplo 517D en el Ejemplo 476G. EM (IEN) m/e 353 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,81 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,78 (s, 3H).

25 **Ejemplo 517F**

3-(3-cloro-7-metoxi-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)acrilato de etilo

30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 223G y acrilato de metilo por el Ejemplo 517E y acrilato de etilo, respectivamente, en el Ejemplo 223H. EM (IEN) m/e 373 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,75 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,31 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 4,16 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

35 **Ejemplo 517G**

3-(3-cloro-7-metoxi-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)propanoato de etilo

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476A y etanol por el Ejemplo 517F y metanol, respectivamente, en el Ejemplo 476B. EM (IEN) m/e 375 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,70 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,03 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 2,67 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,45 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,15 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ejemplo 517H

45 3-cloro-8-(3-hidroxiopropil)-7-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 6D por el 517G en el Ejemplo 204A. EM (IEN) m/e 333 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,59 (s, 1H), 4,39 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,35-3,41 (m, 2H), 2,40-2,45 (m, 2H), 1,54-1,64 (m, 2H).

Ejemplo 517I

55 8-(3-hidroxiopropil)-7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

60 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G por el Ejemplo 517H en el Ejemplo 476H. EM (IEN) m/e 450 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,40 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,34-3,43 (m, 2H), 2,39-2,47 (m, 2H), 1,57-1,64 (m, 2H).

Ejemplo 518

65 7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(3-(2-metilpiridin-3-il)oxi)propil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 518A

3-cloro-7-metoxi-8-[3-[(2-metilpiridin-3-il)oxi]propil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 204A y 4-morfolinofenol por el Ejemplo 517H y 2-metil-3-hidroxipiridina, respectivamente, en el Ejemplo 297A. EM (IEN) m/e 424 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆) δ 9,67 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 1,4, 4,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 2,58-2,63 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,88-1,97 (m, 2H).

10

Ejemplo 518B

7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[3-[(2-metilpiridin-3-il)oxi]propil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

15

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G por el Ejemplo 518A en el Ejemplo 476H. EM (IEN) m/e 541 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 1H), 8,17 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (in, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,29-7,36 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,08 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,62 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,90-2,02 (m, 2H).

20

Ejemplo 519

8-[3-[(2-cloropiridin-3-il)oxi]propil]-7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

25

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 204A y 4-morfolinofenol por el Ejemplo 517I y 2-cloro-3-hidroxipiridina, respectivamente, en el Ejemplo 297A. EM (IEN) m/e 561 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 1,4,4,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,29-7,39 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,08 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 2,58-2,65 (m, 2H), 1,90-1,98 (m, 2H).

30

Ejemplo 520

7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[3-(4-morfolin-4-ilfenoxi)propil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

35

Ejemplo 520A

3-cloro-7-metoxi-8-[3-(4-morfolin-4-ilfenoxi)propil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

40

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 204A por el Ejemplo 517H en el Ejemplo 297A. EM (IEN) m/e 494 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,79-6,86 (m, 4H), 6,76 (s, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,87 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,70-3,73 (m, 4H), 2,95-2,98 (m, 4H), 2,53-2,58 (m, 2H), 1,81-1,90 (m, 2H).

45

Ejemplo 520B

7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[3-(4-morfolin-4-ilfenoxi)propil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

50

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G por el Ejemplo 520A en el Ejemplo 476H. EM (IEN) m/e 611 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,29-7,37 (m, 3H), 6,87-6,95 (m, 2H), 6,80-6,86 (m, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,88 (t, J = 6,4 Hz, 2H) 3,70-3,75 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 2,98-3,04 (m, 4H), 2,50-2,60 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 2H).

55

Ejemplo 521

8-[3-(isoquinolin-3-iloxi)propil]-7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

60

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 204A y 3-metil-2-piridol por el Ejemplo 517I y 2-hidroxiisoquinolina, respectivamente, en el Ejemplo 301. EM (IEN) m/e 577 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,76-7,81 (m, 2H), 7,64 (m, 1H), 7,53 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33-7,37 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 4,30 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 2,62 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H).

65

Ejemplo 522

7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-f3-(3-oxoisoquinolin-2(3H)-il)propil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 El compuesto del título se aisló como un segundo producto en el Ejemplo 521. EM (IEN) m/e 577 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 2H), 7,23-7,36 (m, 5H), 6,89 (m, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,16 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 2,46-2,54 (m, 2H), 1,91-1,98 (m, 2H).

Ejemplo 523

7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxilato de metilo

Ejemplo 523A

4-amino-2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo

20 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476D por 4-acetilamino-2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo en el Ejemplo 476E. EM (IEN) m/e 225 (M-H)⁻; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 7,85 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

Ejemplo 523B

25 4-([5-cloro-2-(metoxicarbonil)fenil]amino)-2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo

30 El producto deseado se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por el Ejemplo 523A en el Ejemplo 1A. EM (IEN) m/e 395 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,24 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,81 (s, 3H).

Ejemplo 523C

3-cloro-7-metoxi-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxilato de metilo

35 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476F por el Ejemplo 523B en el Ejemplo 476G. EM (IEN) m/e 333 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,06 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Ejemplo 523D

40 7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxilato de metilo

45 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 476G por el Ejemplo 523C en el Ejemplo 476H. EM (IEN) m/e 450 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34-7,37 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (s, 3H).

Ejemplo 524

50 7-metoxi-11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxilato de metilo

55 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 189A y 4-aminopiridina por el Ejemplo 523C y 4-aminopirimidina, respectivamente, en el Ejemplo 191. EM (IEN) m/e 392 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,49 (s, 1H), 9,65 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,39-8,40 (m, 2H), 7,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 2,0, 8,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 6,80 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H).

Ejemplo 525

60 3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-1-8-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

65 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 205B y morfolina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 494 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69 (s, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,69-6,96 (m, 2H), 6,79-6,82 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 8,82, 2,03 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 2,8-3,5 (a, 8H), 1,36 (s, 6H).

Ejemplo 526

2-{3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,c]1,4-diazepin-8-il}-N,N,2-trimetilpropanamida

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 205B y clorhidrato de dimetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 452 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,68 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,9 (m, 2H), 6,82 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,14, 2,03 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,65, 2,2 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 2,51 (a, 6H), 1,36 (m, 6H).

Ejemplo 527

2-{3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}-2-metilNpiridin-4-ilpropanamida

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 205B y 4-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 501 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,3 (s, 1H), 9,67 (d, J = 9,83 Hz, 2H), 8,65 (d, J = 7,12 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 7,46 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,93 (m, 4H), 6,67 (dd, J = 8,65, 2,20 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 1,53 (s, 6H).

Ejemplo 528

2-{3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}-2-metilN1,3-tiazol-2-ilpropanamida

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 205B y 2-aminotiazol, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 507 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (d, J = 15,93 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 4,75 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 5,09 Hz, 1H), 6,89 (m, 5H), 6,68 (dd, J = 8,65, 2,2 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 1,51 (m, 6H).

Ejemplo 529

3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-1-8-[2-[(3R)-3-hidroxipiperidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 205B y clorhidrato de (3R)-piperidin-3-ol, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 508 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 6,91 (m, 2H), 6,78 (d, J = 8,14 Hz, 2H), 6,67 (dd, J = 8,65, 2,20 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,27 (s, 2H), 1,75 (s, 2H), 1,35 (s, 6H), 1,13 (m, 2H).

Ejemplo 530

3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-1-8-[2-(4-hidroxipiperidin-1-il)-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 205B y 4-hidroxi-piperidina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 508 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (d, J = 6,44 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,7 (d, J = 8,81 Hz, 2H), 6,9 (m, 2H), 6,79 (m, 2H), 6,67 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 3,16 (s, 4H), 3,0-2,0 (m, 4H), 1,35 (s, 6H).

Ejemplo 531

3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-1-8-[2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 205B y (2S)-pirrolidin-2-ilmetanol, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 508 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,64 (m, 2H), 7,96 (m, 1H), 7,69 (m, 1H), 6,93 (m, 3H), 6,79 (m, 2H), 6,67 (m, 1H), 6,57 (d, J = 2,37 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,71 (d, J = 9,83 Hz, 2H), 1,35 (s, 6H).

Ejemplo 532

3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-ilet)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 205B y

pirrolidina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 478 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (d, J = 15,26 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,83 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,14, 2,37 Hz, 1H), 6,67 (dd, J = 8,81, 2,03 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 2,75 (d, J = 11,19 Hz, 2H), 1,56 (s, 6H).

5 **Ejemplo 533**

2-{3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}-2-metilNpiridin-2-il-propanamida

10 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 205B y 2-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 501 (M+H)⁺.

Ejemplo 534

15 2-{3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}-2-metilNpiridin-3-il-propanamida

20 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 205B y 3-aminopiridina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 501 (M+H)⁺; RMN ¹H (499 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (d, J = 15,28 Hz, 2H), 9,55 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,39 (d, J = 3,12 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 8,42, 4,99 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 6,9 (d, J = 2,18 Hz, 1H), 6,68 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 1,52 (s, 6H).

Ejemplo 535

25 2-{3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazoin-8-il}N(4-fluorofenil)-2-metilpropanamida

30 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 205B y 4-fluoroanilina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 518 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,67 (s, 2H), 9,06 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,08 (m, 3H), 6,91 (m, 3H), 6,67 (dd, J = 8,83, 2,03 Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 1,49 (s, 6H).

Ejemplo 536

35 3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-{2-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxoetil}-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

40 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 205B y (2R)-pirrolidin-2-ilmetanol, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 508 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,66 (d, J = 14,58 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,7 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 6,92 (m, 2H), 6,8 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 6,58 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,56 (d, J = 6,78 Hz, 1H), 3,45-3,0 (m, 2H), 2,73 (s, 2H), 1,68 (d, J = 6,44 Hz, 3H), 1,35 (s, 6H).

45 **Ejemplo 537**

8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 537A

50 ácido 3-[8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]propanoico

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 245 en el Ejemplo 13. EM (IEN) m/e 464 (M+H)⁺.

55 **Ejemplo 537B**

8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

60 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 537A y morfolina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 533 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,51 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,48, 1,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,7 (s, 3H), 3,4-3,2 (m, 10H), 2,65 (d, J = 7,8 Hz, 2H).

65

Ejemplo 5383-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]Npiridin-3-ilpropanamida

- 5 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 230 y piridin-3-ilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 510 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,33 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 8,86 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,13 (m, 1H), 8,01 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,33 (m, 2H), 7,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,85 (d, J = 5,76 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,8-3,4 (a, 1H), 2,81 (t, J = 7,46 Hz, 2H), 2,62 (t, J = 7,46 Hz, 2H).

10

Ejemplo 5393-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]Npiridin-4-ilpropanamida

- 15 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 230 y piridin-4-ilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 510 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,06 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 8,61 (d, J = 6,78 Hz, 1H), 8,03-7,9 (m, 5H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,14, 1,7 Hz, 1H), 6,94 (m, 1H), 6,85 (dd, J = 4,07, 2,37 Hz, 2H), 3,8-3,2 (m, 1H), 2,82 (t, J = 6,95 Hz, 2H), 2,71 (m, 2H).

20

Ejemplo 5408-[3-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxopropil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 25 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 230 y 3-hidroxi-piperidina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 517 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,14, 1,7 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,85 (d, J = 2,37 Hz, 2H), 4,82 (m, 1H), 3,55 (m, 2H), 2,67 (t, J = 7,12 Hz, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,24 (m, 2H).

30

Ejemplo 541N-(4-fluorofenil)-3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanamida

- 35 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 230 y 4-fluoroanilina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 527 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (d, J = 21,79 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,9, 4,91 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,06 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,80 (d, J = 8,29 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,73 (t, J = 7,67 Hz, 2H), 2,48 (m, 2H).

40

Ejemplo 5423-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[4-(trifluorometil)fenil]propanamida

45

- El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 230 y 4-(trifluorometil)anilina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 577 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (t, J = 7,67 Hz, 3H), 7,64 (s, 2H), 7,5 (s, 1H), 7,29 (m, 3H), 6,92 (d, J = 7,36 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,79 (s, 2H), 2,59 (s, 2H).

50

Ejemplo 5433-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]Nmetilpropanamida

- 55 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 230 y clorhidrato de metilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 447 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 4,41 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,14, 1,70 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,79 (d, J = 7,12 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,67 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 2,54 (d, J = 4,41 Hz, 3H), 2,28 (t, J = 7,8 Hz, 2H).

60

Ejemplo 5443-[8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-N,N-dimetilpropanamida

- 65 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 537A y clorhidrato de dimetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 491 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz,

DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,76 (d, J = 4,07 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 8,14, 1,7 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,7 (s, 3), 2,91 (s, 3H), 2,8 (s, 3H), 2,64 (m, 2H), 2,44 (d, J = 6,78 Hz, 2H).

5 Ejemplo 545

8-{2-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]etil}-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Una mezcla del Ejemplo 239 (41 mg, 0,1 mmol), 6-cloro-piridin-3-ol (19 mg, 0,15 mmol), PPh₃ (39 mg, 0,15 mmol), y azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (35 mg, 0,15 mmol) en THF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH/DMSO (1:1) y se purificó por HPLC preparativa para proporcionar el producto deseado. EM (IEN) m/e 517 (M+H)⁺; RMN ¹H (499 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,11 (d, J = 3,12 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,40 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,30 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 2H), 6,95 (m, 2H), 4,21 (t, J = 6,55 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,92 (t, J = 6,55 Hz, 2H).

Ejemplo 546

8-{2-[(2-cloropiridin-3-il)oxi]etil}-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 6-cloro-piridin-3-ol por 2-cloro-3-hidroxipiridina en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e 517 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,31, 1,53 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,33 (m, 4H), 6,96 (s, 3H), 4,23 (t, J = 6,61 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,96 (t, J = 6,61 Hz, 2H).

Ejemplo 547

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-{2-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]etil}-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 6-cloro-piridin-3-ol por 6-metil-piridin-3-ol en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e 497 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,36 (d, J = 3,05 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,32 (m, 3H), 6,95 (m, 3H), 4,25 (t, J = 6,61 Hz, 2H), 3,9-3,25 (m, 3H), 2,94 (t, J = 6,61 Hz, 2H).

Ejemplo 548

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-{2-[(2-metilpiridin-3-il)oxi]etil}-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 6-cloro-piridin-3-ol por 2-metil-piridin-3-ol en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e 497 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,91 (s, 1H), 8,23 (d, J = 5,09, 1H), 8,01 (m, 2H), 7,89 (d, J = 9,16 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 7,97, 5,26 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,96 (m, 3H), 4,30 (t, J = 6,27 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,97 (t, J = 6,27 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H).

Ejemplo 549

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(piridin-3-iloxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 6-cloro-piridin-3-ol por 3-hidroxi-piridina en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e 483 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,35 (d, J = 2,71 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 4,75 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, J = 6,10 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,42 (dd, J = 8,48, 4,75 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,28 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,95 (m, 3H), 4,23 (t, J = 6,61 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,61 Hz, 2H).

Ejemplo 550

8-{2-[(2,6-dimetilpiridin-3-il)oxi]etil}-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo 6-cloro-piridin-3-ol por 2,6-dimetil-piridin-3-ol en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e 511 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,42 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,14 Hz, 2H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 7,33 (m, 3H), 7,28 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,26 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,39 (s, 3H).

Ejemplo 551

8-[2-((2-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il)oxi)etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 El producto deseado se preparó sustituyendo 6-cloro-piridin-3-ol por 2-[(dimetilamino)metil]piridin-3-ol en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e 540 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,89 (s, 1H), 8,23 (d, J = 3,73 Hz, 1H), 8,02 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,46 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 8,31,4,58 Hz, 1H), 7,32 (m, 3H), 6,96 (m, 3H), 4,35 (d, J = 3,73 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,97 (t, J = 6,44 Hz, 2H), 2,5 (m, 6H).

Ejemplo 552

8-[2-(isoquinolin-7-iloxi)etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

15 El producto deseado se preparó sustituyendo 6-cloro-piridin-3-ol por isoquinolin-7-ol en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e 533 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,87 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,62 Hz, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,42 (dd, J = 8,74, 2,5 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,3 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 6,99 (m, 3H), 4,29 (t, J = 6,71 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,0 (t, J = 6,71 Hz, 2H).

Ejemplo 553

7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

Ejemplo 553A

ácido 7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxílico

30 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 523D en el Ejemplo 13. EM (IEN) m/e 436 (M+H)⁺.

Ejemplo 553B

7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida

40 El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 553A y clorhidrato de N,N-dimetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 463 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 6,77 (d, J = 7,12 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,74 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,76 (s, 3H).

Ejemplo 554

7-[2-[(2-cloropiridin-3-il)oxi]etil]-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 239 y 6-cloro-piridin-3-ol por el Ejemplo 247 y 2-cloro-3-hidroxipiridina respectivamente, en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e 547 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 4,76, 1,38 Hz, 1H), 7,77 (m, 2H), 7,57 (dd, J = 8,13, 1,38 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,35 (m, 3H), 7,29 (dd, J = 8,29, 1,84 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,2 (t, J = 6,75, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,6 Hz, 2H).

Ejemplo 555

8-[2-(isoquinolin-5-iloxi)etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

60 El producto deseado se preparó sustituyendo 6-cloro-piridin-3-ol por isoquinolin-5-ol en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e 533 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,24 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,93 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,63 (t, J = 7,96 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,3 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (t, J = 6,24 Hz, 2H).

Ejemplo 556

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(quinolin-5-iloxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

65 El producto deseado se preparó sustituyendo 6-cloro-piridin-3-ol por quinolin-5-ol en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e

533 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,62 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,25 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,74, 1,56 Hz, 2H), 7,29 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,89, 2,34 Hz, 1H), 6,96 (m, 3H), 4,2 (t, J = 6,71 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,71 Hz, 2H).

5

Ejemplo 557

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(4-metoxifenoxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

10 El producto deseado se preparó sustituyendo 6-cloro-piridin-3-ol por 4-metoxifenol en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e 512 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 6,93 (m, 4H), 6,84 (d, J = 3,38 Hz, 3H), 4,05 (m, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 2,87 (t, J = 6,60, 2H).

Ejemplo 558

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(3-metoxifenoxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

20 El producto deseado se preparó sustituyendo 6-cloro-piridin-3-ol por 3-metoxifenol en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e 512 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,8 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 7,15 (t, J = 8,13 Hz, 1H), 6,94 (m, 3H), 6,49 (m, 3H), 4,10 (t, J = 6,75 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,89 (t, J = 6,60 Hz, 2H).

Ejemplo 559

25

3-[2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]etoxi]piridin-2-carboxamida

30 El producto deseado se preparó sustituyendo 6-cloro-piridin-3-ol por 3-hidroxipiridin-2-carboxamida en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e 526 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,11 Hz, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (dd, J = 19,03, 7,49 Hz, 3H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,82 (m, 2H), 7,75 (t, J = 7,49 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,09 (t, J = 7,33 Hz, 2H).

Ejemplo 560

35 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[3-(4-morfolin-4-ilfenoxi)propil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

40 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 239 y 6-cloro-piridin-3-ol por el Ejemplo 240 y 4-morfolin-4-ilfenol (M.C. Harris, et. al., Org. Lett., 2002, 4, 2885) respectivamente, en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e 581 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,82 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,28 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,29, 1H), 6,93 (d, J = 7,67 Hz, 3H), 6,83 (dd, J = 8,13, 6,60 Hz, 4H), 4,0 (s, 3H), 3,88 (t, J = 6,29 Hz, 2H), 3,74 (m, 4H), 3,02 (s, 4H), 2,60 (t, J = 7,67 Hz, 2H), 1,92 (m, 2H).

Ejemplo 561

45 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[3-(piridin-3-iloxi)propil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

50 El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 239 y 6-cloropiridin-3-ol por el Ejemplo 240 y piridin-3-ol, respectivamente, en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e 497 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,40 (dd, J = 8,29, 4,60 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,13, 1,69 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,98 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,59 Hz, 2H), 4,05 (s, 3H), 2,63 (t, J = 7,52, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,39 (s, 2H).

Ejemplo 562

55 8-[2-(3-aminofenoxi)etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

60 El producto deseado se preparó sustituyendo 6-cloro-piridin-3-ol por 3-aminofenol en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e 497 (M+H)⁺; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,85 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,8 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,13, 1,69 Hz, 1H), 6,97-6,85 (m, 4H), 6,13 (m, 1H), 6,07 (dd, J = 7,52, 1,69 Hz, 1H), 6,97-6,85 (m, 4H), 4,97 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 4,0 (t, J = 6,75 Hz, 2H), 2,86 (t, J = 6,60 Hz, 2H).

Ejemplo 563

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-2-[(2-metil-1,3-benzotiazol-7-il)oxi]etil-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 El producto deseado se preparó sustituyendo 6-cloro-piridin-3-ol por 2-metil-1,3-benzotiazol-7-ol en el Ejemplo 545. EM (IEN) m/e 553 (M+H)⁺; RMN ¹H (499 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,74 Hz, 1H), 7,8 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,50 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,11, 1,87 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 8,74, 2,5 Hz, 1H), 6,98 (m, 3H), 4,20 (t, J = 6,71 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,71 Hz, 2H), 2,76 (s, 3H).

10

Ejemplo 564

2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(piridin-2-ilmetil)propanamida

15

El compuesto del título se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 266I y piridin-2-ilmetilamina, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 538 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,92 (m, 2H), 7,81 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,36, 7,32, 7,30 (todos m, total 3H), 7,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,97 (m, 2H), 4,36 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 1,45 (s, 6H).

20

Ejemplo 565

8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

25

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 208A y Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (DCI) m/e 434 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,31-7,32 (m, 2H), 7,26 (dd, J = 8,26, 1,40 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 6,77-6,81 (m, 2H), 4,21 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,49 (s, 2H), 1,02 (s, 6H).

30

Ejemplo 566

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

35

Ejemplo 566A

N-(4-formil-2-nitrofenil)acetamida

A HNO₃ fumante (30 ml) a 0 °C se añadió en porciones N-(4-formilfenil)acetamida (10,3 g, 63,1 mmoles). Después de dos horas, la mezcla de reacción se vertió en 4 °C agua (1 l). El sólido resultante se filtró, se lavó con agua (0,5 l x 3) y se secó al vacío para dar el producto deseado (10,57 g, 80 %). EM (APCI)⁺ m/e 209 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,61 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 8,17 (dd, J = 8,31, 1,86 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H).

40

Ejemplo 566B

N-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-nitrofenilo}acetamida

El Ejemplo 566A (2,02 g, 9,71 mmoles), 1-metil-piperazina (1,1 ml, 9,71 mmoles), NaBH(OAc)₃ (3,09 g, 14,57 mmoles) y 1,2-dicloroetano se mezclaron y se agitaron en una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de la reacción, el disolvente se evaporó. Se usó una columna de gel de sílice para purificar y dar el producto deseado (2,74 g, 96,5 %). EM (APCI) m/e 293 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,22 (s, 1H), 7,81 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,60 (m, 1H), 7,55 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 3,50 (s, 2H), 2,32 (m, 8H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (s, 3H).

50

55

Ejemplo 566C

4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-nitrofenilamina

El Ejemplo 566B (2,74 g, 9,37 mmoles) se añadió ácido clorhídrico concentrado (40 ml). La reacción se calentó a 65 °C durante 15 minutos. Los disolventes se retiraron para dar un sólido de color amarillo. Se añadió una solución 2 N de NaOH hasta que la solución se volvió básica. El agua se retiró. Se usó una columna de gel de sílice para purificar y dar el producto deseado (1,88 g, 77 %). EM (APCI) m/e 251 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,98 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,82, 2,03 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 3,43 (s, 2H), 2,49 (a, s, 8H), 2,27 (s, 3H).

60

65

Ejemplo 566D4-cloro-2-((4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-2-nitrofenilo)amino)benzoato de metilo

- 5 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por el Ejemplo 566C en el Ejemplo 1A. EM (APCI) m/e 419 (M+H)⁺; RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,50, 1H), 7,60 (dd, J = 8,65, 1,87 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,39 (m, 8H), 2,16 (m, 3H).

10 **Ejemplo 566E**2-((2-amino-4-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]fenil)amino)-4-clorobenzoato de metilo

- 15 El Ejemplo 566D (2,45 g, 5,85 mmoles), Fe (2,34 g, 42 mmoles), NH₄Cl (0,22 g, 4,2 mmoles), etanol (30 ml) y agua (10,5 ml) se mezclaron, se agitaron y se calentaron a reflujo durante una noche. La reacción se purificó por columna de gel de sílice para dar 1,11 g del producto deseado (49 %). EM (APCI) m/e 389 (M+H)⁺; RMN 1H (300 MHz, CD₃OD) δ 9,00 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 7,80, 2,03 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,53 (m, 8H), 2,28 (s, 3H).

20 **Ejemplo 566F**3-cloro-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 25 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6C por el Ejemplo 566E en el Ejemplo 6D. EM (APCI) m/e 357 (M+H)⁺; RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,86 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 6,90 (m, 4H), 2,30 (m, 8H), 3,29 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

Ejemplo 566G

- 30 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 566F y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (APCI) m/e 474 (M+H)⁺; RMN 1H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,94 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,53 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,54, 1,53 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,09, 1,68 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,78 (m, 4 H.), 3,37 (m, 2H), 2,99 (m, 4H), 2,76 (s, 3H).

Ejemplo 567

- 40 3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 567A

- 45 8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 50 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6D por el Ejemplo 566F en el Ejemplo 54A. EM (APCI) m/e 449 (M+H)⁺.

Ejemplo 567B3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 55 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol y el Ejemplo 1B por el Ejemplo 567A y 2-cloro-5-yodoanisól, respectivamente, en el Ejemplo 10. EM (APCI) m/e 464 (M+H)⁺; RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,88 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,30 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,15 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,84 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,13, 1,69 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,29, 1,84 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,60 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 3,96 (s, 3H) 3,68 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,11 (m, 4H), 2,77 (s, 3H).

60 **Ejemplo 568**2-metoxi-4-(8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)benzonitrilo

- 65 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol y el Ejemplo 1B por el Ejemplo 567A y 4-yodo-2-metoxi-benzonitrilo, respectivamente, en el Ejemplo 10. EM (APCI) m/e

454 (M+H)⁺; RMN 1H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,92 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,90 Hz 1H), 7,80 (d, J = 8,29 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,36 (d, J = 1,23 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 7,98. 1,23 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,29. 1,53 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,30 Hz 1H), 6,95 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,62 (m, 4H), 3,41 (m, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,78 (s, 3H).

5 Ejemplo 569

3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-(hidroximetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

Ejemplo 569A

10

(4-amino-3-nitrofenil)metanol

15 Se mezclaron (4-cloro-3-nitrofenil)metanol (7,0 g, 37,32 mmoles), NH₃ líquido (100 ml) y metanol (125 ml) en un reactor cerrado herméticamente. La temperatura se ajustó a 160 °C y la presión se volvió de aproximadamente 4,14 MPa (600 psi). Después de 16 horas, la reacción se enfrió. La alta presión se liberó. Todos los disolventes se retiraron. El material sólido residual se purificó mediante una columna de gel de sílice para dar 4,51 g del intermedio anterior (72 %). EM (DCI) m/e 169 (M+H)⁺; RMN 1H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,02 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 8,48. 2,03 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 4,48 (s, 2H).

20 Ejemplo 569B

4-cloro-2-{{4-(hidroximetil)-2-nitrofenil}amino}benzoato de metilo

25 El compuesto del título se preparó sustituyendo 3,4-diaminobenzoato de metilo por el Ejemplo 569A en el Ejemplo 1A. EM (APCI) m/e 337 (M+H)⁺; RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,82 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,64 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,65. 1,87 Hz, 1H), 5,42 (t, J = 5,76 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 5,76 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

Ejemplo 569C

30

2-{{2-Amino-4-(hidroximetil)fenil}amino}-4-clorobenzoato de metilo

35 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 566D por el Ejemplo 569B en el Ejemplo 566E. EM (APCI) m/e 389 (M+H)⁺; RMN 1H (300 MHz, CD₃OD) δ 9,00 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 6,71 (dd, J = 7,80. 2,03 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,48. 2,03 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,48 (s, 2H), 2,53 (m, 8H), 2,28 (s, 3H).

Ejemplo 569D

40

ácido 2-{{2-amino-4-(hidroximetil)fenil}amino}-4-clorobenzoico

45 El Ejemplo 569C (1,44 g, 4,69 mmol) se disolvió en DMF (45 ml). A esta solución se añadió LiOH (1,12 g, 46,95 mmol) en agua (5 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml). Se ajustó el pH a 5 con una solución 2 N de ácido clorhídrico. La solución se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 4). Las fases orgánicas se secaron (MgSO₄) y se concentraron para dar 1,35 g del producto deseado (98 %). EM (APCI) m/e 293 (M+H)⁺; RMN 1H (300 MHz, CD₃OD) δ 7,90 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 7,80 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 7,97. 1,86 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 8,65. 2,20 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 4,54 (s, 2H).

50 Ejemplo 569E

3-cloro-8-(hidroximetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 233F por el Ejemplo 569D en el Ejemplo 233G. EM (APCI)⁺ m/e 275 (M+H)⁺; RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,90 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 6,92 (m, 4H), 5,09 (t, J = 5,76 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5,09 Hz, 2H).

Ejemplo 569F

60

3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-(hidroximetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

65 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 569E y 2-metoxi-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenol, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (APCI) m/e 363 (M+H)⁺; RMN 1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,76 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 1,70 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,14. 1,70 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 8,14. 2,03 Hz, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,94 (m, 2H), 5,07 (t, J = 5,59 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 5,76 Hz, 2H), 3,86 (s, 3H).

Ejemplo 570

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 Ejemplo 570A

2-([4-(bromometil)-2-nitrofenil]amino)-4-clorobenzoato de metilo

10 Una mezcla del Ejemplo 569B (0,336 g, 1,0 mmol) y LiBr (0,1 g) en 3 ml de DMF se trató con PBr₃ (0,1 ml) a 0 °C. La solución se agitó durante dos horas más y se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró al vacío para dar 0,38 g del compuesto del título (97 %). EM (DCI) m/e 401 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,94 (s, 1H), 8,29 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,82 Hz, 1 H), 7,70-7,75 (m, 2H), 7,54 (d, J = 2,03 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,48, 2,03 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,89 (s, 3H).

15 Ejemplo 570B

4-cloro-2-([4-(morfolin-4-ilmetil)-2-nitrofenil]amino)benzoato de metilo

20 Una mezcla del Ejemplo 570A (80 mg, 0,2 mmol) y morfolina (35 mg, 0,4 mmol) en 4 ml de tolueno se calentó a reflujo durante dos horas. Después de enfriarse la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se cargó en gel de sílice para purificación, lo que produjo 76 mg del producto deseado (94 %). EM (DCI) m/e 406 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,61 (s, 1H), 8,04 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,73 Hz, 1 H), 7,65-7,66 (m, 1H), 7,61 (dd, J = 8,73, 1,87 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,58, 2,03 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,57-3,59 (m, 4H), 3,39 (s, 2H), 2,28-2,90 (m, 4H).

25

Ejemplo 570C

2-([2-amino-4-(morfolin-4-ilmetil)fenil]amino)-4-clorobenzoato de metilo

30 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 6B por el Ejemplo 570B en el Ejemplo 6C. EM (DCI) m/e 376 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8,81 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 7,80 Hz, 1 H), 6,80 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 8,73, 2,18 Hz, 1H), 6,55 (dd, J = 7,95, 1,72 Hz, 1H), 6,41 (d, J = 2,08 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,58-3,60 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 2,35-2,37 (m, 4H).

35 Ejemplo 570D

Ácido 2-([2-amino-4-(morfolin-4-ilmetilfenil]amino)-4-clorobenzoico

40 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 12 por el Ejemplo 570C en el Ejemplo 13. EM (DCI) m/e 362 (M+H)⁺.

Ejemplo 570E

3-cloro-8-(morfolin-4-ilmetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

45

El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 233F por el Ejemplo 570D en el Ejemplo 233G. EM (APCI) m/e 344 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,02 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,73 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 1,87 Hz, 1 H), 7,04-7,12 (m, 4H), 3,72-3,74 (m, 4H), 3,37 (s, 2H), 2,47-2,49 (m, 2H).

50 Ejemplo 570F

3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

55 El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 59B y el Ejemplo 56A por el Ejemplo 570E y el Ejemplo 266G, respectivamente, en el Ejemplo 59C. EM (APCI) m/e 474 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,84 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,54 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,24 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,32-7,34 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,11, 1,56 Hz, 1H), 6,87-6,97 (m 4H), 4,02 (s, 3H), 3,55 (a, s, 4H), 3,40-3,44 (m, 2H), 2,31 (a, s, 4H).

Ejemplo 571

60

8-([(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El compuesto del título se preparó sustituyendo morfolina por (2R)-pirrolidin-2-ilmetanol en el Ejemplo 570B, 570C, 570D, 570E, y 570F. EM (APCI) m/e 478 (M+H)⁺.

65

Ejemplo 572

7-(2-hidroxietoxi)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

5 **Ejemplo 572A**

7-[2-(*terc*-butil-dimetil-silaniloxi)-etoxi]-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitro-fenil)-5,10-dihidro-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

- 10 El producto deseado se preparó sustituyendo 2-bromometiltetrahidro-2H-pirano por (2-bromoetoxi)-*terc*-butildimetilsilano en el Ejemplo 478.

Ejemplo 572B

- 15 7-(2-hidroxietoxi)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo el Ejemplo 500A por el Ejemplo 572A en el Ejemplo 500B. EM (IEN) m/e 450 (M-H)⁻; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,63 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,28-7,36 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,81 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,90 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,68-3,70 (m, 2H), 3,68 (s, 3H).

20

Ejemplo 573

- 25 8-{3-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropil}-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona

El producto deseado se preparó sustituyendo ácido dimetilaminoacético y el Ejemplo 120 por el Ejemplo 230 y pirrolidin-2-ilmetanol, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (IEN) m/e 517 (M+H)⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO- d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,48 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,14 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,36 Hz, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 8,14, 1,7 Hz, 1H), 6,92 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 4,07, 2,37 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,48 (dd, J = 10,51, 4,07 Hz, 1H), 3,21 (m, 2H), 2,86 (d, J = 35,6 Hz, 2H), 2,7 (m, 2H), 1,79 (m, 3H).

30

Ejemplo 574

- 35 (*cis*) 4-hidroxilN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]ciclohexano-carboxamida

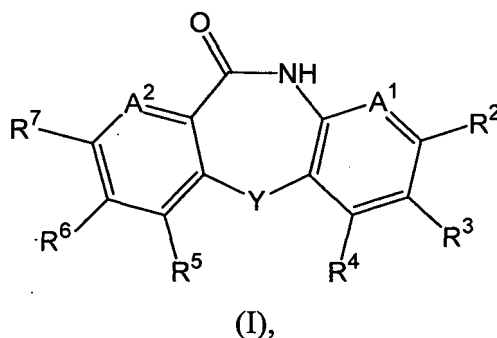
El compuesto del título se preparó sustituyendo el Ejemplo 120 y ácido dimetilaminoacético por el Ejemplo 179 y ácido (*cis*) 4-hidroxiciclohexanocarboxílico, respectivamente, en el Ejemplo 122. EM (DCI) m/e 503 (M+H)⁺; RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9,78 (s, 1H), 9,66 (s, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,79 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 1,87 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 8,42, 1,56 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,26, 1,72 Hz, 1H), 6,91-6,93 (m, 1H), 6,87 (d, J = 8,42 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,79 (s, 1H), 2,29 (m, 1H), 1,80-1,86 (m 2H), 1,67-1,70 (m, 2H), 1,42-1,49 (m, 4H).

40

- 45 Será evidente para un experto en la materia que la presente invención no se limita a los anteriores ejemplos ilustrativos, y que pueden emplearse en otras formas específicas sin alejarse de los atributos esenciales de la misma. Por tanto, se desea que los ejemplos se consideren a todos los respectos como ilustrativos y no restrictivos, haciéndose referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a los ejemplos anteriores, y por tanto se pretende que todos los cambios que vienen dentro del significado y alcance de equivalencia de las reivindicaciones estén abarcados por las mismas.
- 50

REIVINDICACIONES

1. A compuesto of formula (I)



5 o una sal terapéuticamente del mismo, donde

(a)

- 10 A¹ es CH;
A² es CH;
R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alquylcarbonilo, alquylcarbonilalquilo, amino, aminoalcoxi, aminoalquilo, aminocarbonilo, aminocarbonilalquilo, aminosulfonilo, arilo, arilalcoxi, arilalquilo, ariloxialquilo, carboxi, carboxialquilo, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquylalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalcoxi, heterociclilalquilo, heterociclilcarbonilalquilo, heterocicliloxialquilo, hidroxialcoxi, hidroxialquilo, nitro, nitroalquilo y $-(CR^9R^{10})_mC(O)NR^{11}R^{12}$;
- 15 R³, R⁴ y R⁵ son cada uno hidrógeno;
R⁶ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo, halo, heterociclilo y $-XR^{13}$;
R⁷ es hidrógeno;
R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, aminoalquilo e hidroxialquilo; o
R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo;
- 20 R¹¹ y R¹² se seleccionan cada uno independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alquilo, amino, aminoalquilo, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, cicloalquylalquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo, y (NR^cR^d) carbonilalquilo; o
R¹¹ y R¹², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en azetidino, diazepano, imidazolidino, morfolino, piperazino, piperidino, pirrolidino y tiomorfolino, que pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxycarbonilo, alqueno, alquilo, alquylcarbonilo, arilo, carboxi, carboxialquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo, y (NR^cR^d) carbonilo;
- 25 R¹³ se selecciona entre el grupo que consiste en arilo, cicloalquilo y heterociclilo;
X se selecciona entre el grupo que consiste en $-O-$, $-NR^{14}$, $-C(O)-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-(CH_2)_n-$, $-C(O)NR^{14}$, $-NR^{14}C(O)-$, $-SO_2NR^{14}$, $-NR^{14}SO_2$, $-O(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_mO-$, $-CH=CH-$ y $-C\equiv C-$; donde R¹⁴ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, aminoalquilo e hidroxialquilo;
- 30 Y es NH;
m es 0-3; y
n es 1-3;

40 o donde
(b)

- 45 A¹ es CH;
A² es CH;
Y es NH;
R⁴, R⁵ y R⁷ son cada uno hidrógeno;
R⁶ es fenilo sustituido en la posición tres con metoxi y sustituido en la posición cuatro con alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalqueno, alquylcarbonilo, alquylsulfonilo, ciano, halo, haloalqueno, hidroxialquilo, nitro, NH_2SO_2- , o NH_2CO- ; y cualquier

50 (i) R² es hidrógeno y R³ es $-(CR^9R^{10})C(O)NHR^{12}$ donde R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, aminoalquilo e hidroxialquilo, o R⁹ y R¹⁰, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo y R¹² es fenilo opcionalmente sustituido con 1 grupo morfolino;

(ii) R^2 es hidrógeno y R^3 es hidroxialquilo;

(iii) R^2 es hidrógeno y R^3 es alcoxi;

(iv) R^2 y R^3 son independientemente $-(CR^9R^{10})C(O)NHR^{12}$ donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, aminoalquilo e hidroxialquilo, o R^9 y R^{10} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo y R^{12} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 grupo morfolinilo;

(v) R^2 y R^3 son independientemente hidroxialquilo; o

(vi) R^2 y R^3 son independientemente alcoxi;

10 donde

alquilo es un alquilo C_1-C_{10} ;

alqueno es un alqueno C_2-C_6 ;

alcoxi es un alcoxi C_1-C_{10} ;

15 arilo es un grupo fenilo, o un sistema de anillo condensado, bicíclico o tricíclico, donde uno o más de los anillos condensados es un grupo fenilo, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalqueno, alcoxycarbonilalquilo, alcoxisulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, un grupo arilo secundario, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, formilo, halo, haloalcoxi, haloalqueno, haloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, (NR^cR^d) alquilo, y oxo, donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro, y oxo;

20 heterociclilo se selecciona entre un anillo de cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el anillo de cinco miembros tiene de cero a dos dobles enlaces y los anillos de seis y siete miembros tienen de cero a tres dobles enlaces; grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está condensado con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico, un grupo heterociclilo monocíclico; y grupos tricíclicos en los que un sistema bicíclico está condensado con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico, un grupo heterociclilo monocíclico; donde el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, halo, un segundo grupo heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo y oxo, donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el segundo grupo heterociclilo y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, metilendioxo, nitro y oxo;

30 cicloalquilo es un sistema de anillo hidrocarburo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de tres a doce átomos de carbono, donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo, (NR^cR^d) carbonilo, un grupo arilo secundario, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, halo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro y oxo, donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro y oxo;

35 cicloalqueno es un sistema de anillo no aromático cíclico o bicíclico que tiene de tres a diez átomos de carbono y de uno a tres anillos, donde cada anillo de cinco miembros tiene un doble enlace, cada anillo de seis miembros tiene uno o dos dobles enlaces, cada anillo de siete y ocho miembros tiene de uno a tres dobles enlaces y cada anillo de nueve a diez miembros tiene de uno a cuatro dobles enlaces;

40 amino se refiere a $-NR^aR^b$, donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxilalquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilcarbonilo, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilsulfonilo, heterociclilo, heterocicilalquilcarbonilo, heterocicilalquilsulfonilo, heterocicilcarbonilo, heterocicilsulfonilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo, (NR^cR^d) alquilcarbonilo, (NR^cR^d) alquilsulfonilo, (NR^cR^d) carbonilo, (NR^cR^d) carbonilalquilo y (NR^cR^d) carbonilalquilcarbonilo, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxilalquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, un grupo arilo secundario, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, halo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxilo, nitro y oxo, donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del

heterociclilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxí, nitro y oxo; y R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilsulfonilo, heterociclilcarbonilo o formilo;

con la condición de que se excluyan 3-cloro-11-oxo-10,11-dihidro-SH-dibenzo[b,e][1,4]diazepina y 3-fluoro-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepina.

- 10 2. El compuesto de la reivindicación 1, parte (a) donde R^2 es hidrógeno.
3. El compuesto de la reivindicación 1, parte (a) donde R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxicarbonilo y alcoxicarbonilalquilo.
- 15 4. El compuesto de la reivindicación 1, parte (a) donde R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en amino y arilo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, parte (a) donde R^2 se selecciona entre el grupo que consiste en carboxi, carboxialquilo, ciano, nitro y heterociclilo.
- 20 6. El compuesto de la reivindicación 1, parte (a) donde R^2 es $-(CR^9R^{10})_mC(O)NR^{11}R^{12}$.
7. El compuesto de la reivindicación 6, donde m es 0.
8. El compuesto de la reivindicación 7, donde uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno y el otro es heterociclilalquilo.
- 25 9. El compuesto de la reivindicación 7, donde uno de R^{11} y R^{12} es hidrógeno y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en amino, aminoalquilo, arilalquilo e hidroxialquilo.
10. El compuesto de la reivindicación 6, donde R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en diazepanilo, imidazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y pirrolidinilo, que pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxicarbonilo, alqueno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, carboxi, carboxi, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxí e hidroxialquilo.
- 30 11. El compuesto de la reivindicación 6, donde m es 1.
12. El compuesto de la reivindicación 11, donde uno de R^{11} y R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo y el otro es heterociclilalquilo.
- 40 13. El compuesto de la reivindicación 11, donde uno de R^{11} y R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxialquilo e hidroxialquilo.
14. El compuesto de la reivindicación 11, donde uno de R^{11} y R^{12} se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo, y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo, aminoalquilo, arilo, arilalquilo y heterociclilo.
- 45 15. El compuesto de la reivindicación 11, donde R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo seleccionado entre el grupo que consiste en diazepanilo, imidazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo y pirrolidinilo, que pueden estar cada uno opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxicarbonilo, alqueno, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, carboxi, carboxi, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxí e hidroxialquilo.
- 50 16. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en
- 55 3-(4-hidroxí-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
3-(11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)benzocarbonitrilo;
3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
3-(4-cloro-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
3-(4-bromo-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
60 3-(4-acetil-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
2-metoxi-4-(11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)benzocarbonitrilo;
2-metoxi-4-(11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)benzoato de metilo;
ácido 2-metoxi-4-(11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)benzoico;
N-(3,4-dihidroxi-bencil)-2-metoxi-4-(11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)benzamida;
65 2-metoxi-4-(11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)benzamida;
3-(2-metoxi-4-piridinil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;

- 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxilato de metilo;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-4-il]acetato de etilo;
 3-(3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo;
 5 3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo;
 3-(4-bromo-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo;
 3-(4-ciano-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo;
 3-(5-metoxi-2-metil-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo;
 3-(4-ciano-5-metoxi-2-metilfenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo;
 10 3-(2-fluoro-5-metil-4-piridinil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo;
 3-(2-metoxi-5-metil-4-piridinil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo;
 8-amino-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,14-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 N-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]metanosulfonamida;
 N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]metanosulfonamida;
 15 N-[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida;
 N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida;
 8-(3-aminofenil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-(3-hidroxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona; y
 8-amino-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona,
 20 ácido 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxílico;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carbonitrilo;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-nitro-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-(3-piridinil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-(1H-pirol-2-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 25 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(1H-pirol-2-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ante;
 ácido [3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acético;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxoN[3-(1-pirrolidinil)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
 carboxamida;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)N[3-(4-morfolinil)propil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
 30 carboxamida;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxoN[3-(2-oxo-1-pirrolidinil)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]di-azepin-8-
 carboxamida;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxoN(3-piridinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxoN(2-piridinilmetil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida;
 35 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxoN(4-piridinilnietil)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida;
 3-(2-metoxi-4-piridinil)-11-oxoN[3-(1-pirrolidinil)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida;
 11-oxo-3-(2-oxo-1,2-dihidro-4-piridinil)N[3-(1-pirrolidinil)propil]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
 carboxamida;
 N-[3-(dimetilamino)propil]-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]di-azepin-8-
 40 carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida;
 N-(2,3-dihidroxi)propil]-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
 carboxamida;
 N-[2-(acetilamino)etil]-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
 45 carboxamida;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)N[4-(metilsulfonil)bencil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
 carboxamida;
 N-(2-fluorobencil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)N(2-metoxibencil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida;
 50 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)N[2-(4-metoxifenil)etil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]di-azepin-8-
 carboxamida;
 2-[[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]carbonil]hidrazinacarboxilato
 de *tert*-butilo;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-[(3-hidroxi-1-pirrolidinil)carbonil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 55 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]carbonil]-5,10-dihidro-11H-
 dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-[[2-(hidroximetil)-1-piperidiny]carbonil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-
 11-ona;
 1-[[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]carbonil]-2-
 60 piperidincarboxilato de etilo;
 1-[[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]carbonil]-3-
 piperidincarboxilato de etilo;
 1-[[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]carbonil]-4-
 piperidincarboxilato de etilo;
 65 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-[(3-hidroxi-1-piperidinil)carbonil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 ácido 1-[[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]carbonil]-2-

pipendincarboxílico;
 ácido 1-[[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]carbonil]-3-
 piperidincarboxílico;
 ácido 1-[[3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]carbonil]-4-
 5 piperidincarboxílico;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[3-(1-
 pirrolidinil)propil]acetamida;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[2-(2-piridinil)etil]acetamida;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[2-(3-piridinil)etil]acetamida;
 10 2-[3-(3-Metoxi-4-nitro-fenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-piridin-2-il-etil)-acetamida;
 N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]di-azepin-8-
 il]acetamida;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]NmetilN[2-(2-piridin-
 nil)etil]acetamida;
 15 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(3-piridinilmetil)acetamida;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-piridinilmetil)acetamida;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenezo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(2-piridinilmetil)acetamida;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[2-(1-pirrolidi-
 nil)etil]acetamida;
 20 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[2-(1-piperidi-
 nil)etil]acetamida;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[3-(1-
 piperidinil)propil]acetamida;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[2-(4-morfolinil)etil]acetamida;
 25 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[3-(4-
 morfolinil)propil]acetamida;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[2-(4-metil-1-piperazinil)etil]
 acetamida;
 N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-
 30 dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida;
 N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-
 dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida;
 N-(3-etoxipropil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida;
 N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-
 35 dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida;
 N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-
 dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida;
 N-(3-hidroxiopropil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8- il]acetamida;
 N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]di-azepin-8-
 40 il]acetamida;
 N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]di-azepin-8-
 il]acetamida;
 N-(4-hidroxiobutil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida;
 N-(2-hidroxietil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
 45 il]Npropilacetamida;
 N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
 il]Nmetilacetamida;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-N,N-dimetilacetamida;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N3-quinolinilacetamida;
 50 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N6-quinolinilacetamida;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[4-(4-
 morfolinil)fenil]acetamida;
 N-[2-(dietilamino)etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
 il]acetamida;
 55 N-[3-(dietilamino)propil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
 il]acetamida;
 N-(3,4-difluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
 il]acetamida;
 N-(1-bencil-4-piperidinil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
 60 il]acetamida;
 N-[4-(dimetilamino)butil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
 il]acetamida;
 N-[2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
 il]acetamida;
 65 N-[2-(dimetilamino)etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
 il]acetamida;

- N*-[3-(dimetilamino)propil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida;
- 8-[2-(3-hidroxi-1-piperidinil)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrophenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]di-azepin-11-ona;
- 5 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 8-[2-(4-hidroxi-1-piperidinil)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]di-azepin-11-ona;
- 8-[2-(4-etil-1-piperazinil)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 10 8-[2-[4-(2-hidroxi-1-piperazinil)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-oxo-2-(4-fenil-1-piperazinil)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-oxo-2-[4-(2-piridinil)-1-piperazinil]etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 15 8-[2-[(2S)-2-(hidroximetil)-1-pirrolidinil]-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]urea;
- 2-(dimetilamino)N[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida;
- (2S)-2-aminoN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-4-metil-
- 20 pentanamida;
- 4-AminoN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]butiramida;
- 3-AminoN[3-(3-metoxi-4-nitrophenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propionamida;
- N*-[3-(3-Metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-(3-metil-3H-imidazol-4-il)acetamida;
- 25 2-(3H-Imidazol-4-il)N[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida;
- N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]tiofeno-3-carboxamida;
- N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-1H-pirrol-2-carboxamida;
- N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-
- 30 carboxamida;
- N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-1,3-tiazol-4-carboxamida;
- N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-1H-pirazol-5-carboxamida;
- N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]isonicotinamida;
- N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-3-pirrolidin-1-ilpropanamida;
- 35 *N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-3-piperidin-1-ilpropanamida;
- N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-3-morfolin-4-ilpropanamida;
- (2R)-2-hidroxiN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-4-
- fenilbutanamida;
- N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-3-(fenilsulfonil)propanamida;
- 40 *N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-[[4-(metilfenil)sulfonil]amino]acetamida;
- N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]piridin-2-carboxamida;
- N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]nicotinamida;
- N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-piridin-3-ilacetamida;
- 45 *N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-(4-metilpiperazin-1-il)acetamida;
- 3-etoxiN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanamida;
- (2R)N[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-5-oxopirrolidin-2-
- 50 carboxamida;
- 4-metoxiN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]ciclohexano-
- carboxamida;
- (2R)-2-metoxiN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-fenilacetamida;
- (2S)-2-metoxiN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-fenilacetamida;
- N*-[2-[[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]amino]-2-oxoetil]-2-
- 55 furamida;
- 1-acetilN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]piperidin-4-carboxamida;
- N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-*N*'-fenilpentanodiamida;
- N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-[4-(mnetilsulfonil)fenil]acetamida;
- 60 (2S)N[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-5-oxopirrolidin-2-
- carboxamida;
- 4-(8-amino-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il)-2-metoxibenzonitrilo;
- (2S)N[3-(4-ciano-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metoxi-2-
- fenilacetamida;
- 65 *N*-[3-(4-ciano-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-3-piperidin-1-ilpropanamida;
- N*-[3-(4-ciano-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]metanosulfonamida;

- 5- amino-3-(4-cloro-3-metoxifenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
N-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-3-piperidin-1-ilpropanamida;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-oxopiperidin-1-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 5 3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-cloro*N*[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propano-1-sulfonamida;
N-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-1-fenilmetanosulfonamida;
 3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 2,2,2-trifluoro*N*[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]etanosulfonamida;
 10 *N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-1-metil-1H-imidazol-4-
 sulfonamida;
N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-1-fenilmetanosulfonamida;
 3-cloro*N*[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propano-1-sulfonamida;
 8-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 15 *N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-3-morfolin-4-ilpropan-1-
 sulfonamida;
N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-3-piperidin-1-ilpropano-1-
 sulfonamida;
 20 3-(dietilamino)*N*[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propano-1-
 sulfonamida;
 3-(dimetilamino)*N*[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propano-1-
 sulfonamida;
 1-cloro*N*[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]metanosulfonamida;
N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-4-morfolin-4-ilbenzamida;
 25 7-amino-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-cloro*N*[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]propano-1-sulfonamida;
N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-1-fenilmetanosulfonamida;
 1-(4-clorofenil)*N*[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-
 il]metanosulfonamida;
 30 *N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-1-metil-1H-imidazol-4-
 sulfonamida;
N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]metanosulfonamida;
N-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-3-morfolin-4-ilpropan-1-
 sulfonamida;
 35 *N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-3-piperidin-1-ilpropano-1-
 sulfonamida;
 3-(dietilamino)*N*[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]propano-1-
 sulfonamida;
 3-(dimetilamino)*N*[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]propano-1-
 sulfonamida;
 40 *N*-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]tetrahidro-2H-piran-4-
 carboxamida;
 8-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-(1-etil-3-hidroxiopropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,14-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 45 8-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-(piridin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-8-(1-hidroxi-1-metiletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 4-[[8-(1-hidroxi-1-metiletil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il]amino]piridin-2-cabonitrilo;
 8-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-(pirimidin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 5-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-[(2,3,5,6-tetrafluoropiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 50 8-(1-etil-1-hidroxiopropil)-3-(piridin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-[(2-aminopirimidin-4-il)amino]-8-(1-hidroxi-1-metiletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-8-(1-etil-1-hidroxiopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-[(2,3,6-trifluoropiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-[(2-[(2-cloropiridin-4-il)amino]piridin-4-il)amino]-8-(1-hidroxi-1-metiletil)-5,10-dihidro-11H-
 55 dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 2-metil-2-[(11-oxo-3-[(2,3,6-trifluoropiridin-4-il)amino]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)]propanoato
 de metilo;
 2-metil*N*(4-morfolin-4-ilfenil)-2-[(11-oxo-3-[(2,3,6-trifluoropiridin-4-il)amino]-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4-
]diazepin-8-il)]propanamida;
 60 2-[(3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)-2-metil*N*(4-morfolin-4-
 ilfenil)]propanamida;
 3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-(2-hidroxi-etil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 ácido 2-[(3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)-2-
 metil]propanoico;
 65 3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-7-morfolin-4-il-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 7-morfolin-4-il-3-[(2,3,6-trifluoropiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;

- 3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 [11-oxo-3-(piridin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo;
 {3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}acetato de metilo;
 {3-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}acetato de metilo;
 5 3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-acetil-3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 ácido {3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}acético;
 3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-8-isopropenyl-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 2-{3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}N(4-morfolin-4-
 10 ilfenil)acetamida;
 3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 2-{3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}-2-metilN(4-morfolin-4-
 ilfenil)propanamida;
 3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-8-(2-oxopirrolidin-1-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 {3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il}acetato de metilo;
 15 8-[2-(piridin-2-iloxi)etil]-3-[(2,3,6-trifluoropiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[(2,3,5-trifluorofenil)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-[(3,5-difluorofenil)amino]-7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 20 3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-7-(3-hidroxiopropil)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 7-(3-hidroxiopropil)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoato de metilo;
 25 ácido 3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoico;
 3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-N,N-dimetilpropanamida;
 3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-morfolin-4-
 ilfenil)propanamida;
 8-(3-azetidín-1-il-3-oxopropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 30 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(3-oxo-3-pirrolidin-1-ilpropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 N,N-dietil-3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanamida;
 8-[3-(4-hidroxiopiperidin-1-il)-3-oxopropil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-
 ona;
 35 3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N1,3-tiazol-2-ilpropanamida;
 8-(2-hidroxi)etil-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-(3-hidroxiopropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoato de metilo;
 3-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-N,N-dimetilpropanamida;
 40 3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-(3-hidroxi-3-metilbutil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-[8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]propanoato de metilo;
 7-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 7-(2-hidroxi)etil-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 45 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(2-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 7-(2-hidroxi-11-dimetiletíl)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 7-(3-hidroxiopropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(trifluorometoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(trifluorometoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-
 11-ona;
 50 7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-metil-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-piridin-4-iletíl)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-piridin-2-iletíl)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(2-oxopiridin-1(2H)-il)metil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-[2-(5-fluoro-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-
 55 ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(6-oxopiridazin-1(6H)-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(piridin-2-iloxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-[2-[(5-cloropiridin-3-il)oxi]etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[2-(piridin-3-iloxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 60 (3-isoquinolin-5-il-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il)acetato de metilo;
 [3-(8-nitroisoquinolin-5-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo;
 3-[3-(4-formil-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoato de metilo;
 3-{3-[4-(hidroximetil)-3-metoxifenil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}propanoato de metilo;
 3-[3-(3-metoxi-4-propionilfenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoato de metilo;
 65 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(4-morfolin-4-
 ilfenil)propanamida;

- 2-[3-(4-ciano-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida;
- 2-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida;
- 5 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilNpiridin-2-ilpropanamida;
- 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilNpiridin-3-ilpropanamida;
- 10 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilNpiridin-4-ilpropanamida;
- 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(piridin-3-ilmetil)propanamida;
- 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(piridin-3-ilmetil)propanamida;
- 15 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(tetrahidrofuran-3-ilmetil)propanamida;
- 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN1,3-tiazol-2-ilpropanamida;
- 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN[-(trifluorometil)piridin-3-il]metil]propanamida;
- 20 *N*-(4-fluorofenil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-8-metilpropanamida;
- N*-(2,5-difluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilpropanamida;
- 25 2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[3-(trifluorometil)bencil]propanamida;
- 2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N[3-(trifluorometoxi)bencil]propanamida;
- 1-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-morfolin-4-ilfenil)ciclopropanocarboxamida;
- 30 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida;
- 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilN(piridin-2-ilmetil)propanamida;
- 35 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilN(tien-2-ilmetil)propanamida;
- N*-(ciclopropilmetil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilpropanamida;
- 7-(3-hidroxiopropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 40 7-(3-hidroxi-3-metilbutil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 8-(2-hidroxi-1,1-dimetiletetil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 8-(2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 8-(1,1-dimetil-2-oxopropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 7-(2-hidroxi-1,1-dimetiletetil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 45 8-[1-(hidroximetil)ciclopropil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-8-(2-hidroxi-1,1-dimetiletetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-(2-hidroxi-1,1-dimetiletetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-(2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 50 3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-(2-hidroxi-1,1-dimetiletetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-[2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 2-metoxi-4-[8-[2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il]benzonitrilo;
- 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-[(4-morfolin-4-ilfenil)amino]etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 55 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(3-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-[(5-metilpiridin-2-il)oxi]etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(4-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 60 8-[2-(isoquinolin-3-iloxi)etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 8-[2-(5-cloro-2-oxopiridin-1(2-il)etil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 8-[1,1-dimetil-2-(piridin-2-iloxi)etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 8-[1,1-dimetil-2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 65 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(tetrahidro-furan-2-ilmetil)propanamida;

- 8-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-metil-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-2-metil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-morfolin-4-
ilfenil)acetamida;
5 {3-[4-(aminometil)-3-metoxifenil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}acetato de metilo;
2-[3-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(4-morfolin-4-
ilfenil)propanamida;
8-(2-hidroxi-1,1-dimetiletil)-3-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
8-(2-hidroxi-1,1,2-trimetilpropil)-3-(pirimidin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
10 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]NmetilN(3-pirrolidin-1-
ilpropil)acetamida;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(3-pirrolidin-1-
ilpropil)propanamida;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilNpirimidin-4-il-
propanamida;
15 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(4-metil-1,3-tiazol-2-
il)propanamida;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(2,2,2-
trifluoroetil)propanamida;
20 N-(3-fluorofenil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-
metilpropanamida;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN[4-
(trifluorometoxi)fenil]propanamida;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN[3-
(trifluorometil)fenil]propanamida;
25 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN[3-
(trifluorometoxi)fenil]propanamida;
N-[3-fluoro-5-(trifluorometil)encil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-
8-il]-2-metilpropanamida;
30 N-(2-fluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-
metilpropanamida;
N-(3-fluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-
metilpropanamida;
N-(4-fluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-
metilpropanamida;
35 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN[4-
(trifluorometoxi)encil]propanamida;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN[3-
(trifluorometil)encil]propanamida;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN[4-
(trifluorometil)encil]propanamida;
40 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN[3-
(trifluorometoxi)encil]propanamida;
N-[2-(2-fluorofenil)etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-
metilpropanamida;
45 N-[2-(3-fluorofenil)etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-
metilpropanamida;
N-(2,4-difluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-
metilpropanamida;
50 N-(2,6-difluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-
metilpropanamida;
N-(ciclopropilmetil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-
metilpropanamida;
N-(3-etoxipropil)-2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
il]propanamida;
55 N-(3,4-difluorobencil)-2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
il]propanamida;
8-[1,1-dimetil-2-oxo-2-(4-fenilpiperazin-1-il)etil]-3-(pirimidin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-
11-ona;
N-ciclopentil-2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
il]propanamida;
60 8-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(pirimidin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(tetrahidrofuran-3-
ilmetil)propanamida;
N-(ciclopentilmetil)-2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-
il]propanamida;
65 N-(ciclopropilmetil)-2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-

- il]propanamida;
 2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(tetrahidrofuran-2-ilmetil)propanamida;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilN1,3-tiazol-2-ilpropanamida;
 5 *N*-(2,5-difluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-1-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilpropanamida;
N-(2-etoxietil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilpropanamida;
 10 *N*-(4-fluorofenil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-2-metilpropanamida;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(quinolin-2-iloxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(5-metil-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 2-[2-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]etoxi-6-metilnicotinonitrilo;
 15 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(2-oxo-5-(trifluorometil)piridin-1(2H)-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(3-metoxi-2-oxopiridin-1(2H)-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 20 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-[(4-metilpiridin-2-il)oxi]etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-[(3-metoxipiridin-2-il)oxi]etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(3-oxoisoquinolin-2(3H)-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-[2-[(6-cloropiridin-2-il)oxi]etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-[2-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 25 ácido [[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acético;
 [3-(4-acetil-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo;
 ácido [3-(4-acetil-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acético;
 2-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-*N,N*-dimetilacetamida;
 1-[[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetil]pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo;
 30 8-[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 ácido [3-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acético;
 2-[3-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-*N,N*-dimetilacetamida;
 8-[2-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-3-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 35 1-[[3-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetil]pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo;
N-[2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil]-2-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida;
 40 1-[[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetil]pirrolidin-3-ilcarbamato de *terc*-butilo;
 3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-[2-(3-hidroxipiperidin-1-il)-2-oxoetil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-[2-[(2*S*)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 45 2-[3-(4-cloro-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida;
 4-[[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetil]piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-oxo-2-piperazin-1-iletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 50 ácido [3-(4-ciano-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acético;
 2-[3-(4-ciano-3-metoxifenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]Nmetilacetamida;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 55 3-(2-metoxi-5-metilpiridin-4-il)-8-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 ácido [3-(2-fluoropiridin-4-il)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acético;
N,N-dimetil-2-[11-oxo-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida;
 8-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
N-(4-morfolin-4-ilfenil)-2-[11-oxo-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida;
 60 [11-oxo-3-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetato de metilo;
 [3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetato de metilo;
 ácido [3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acético;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 65 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]Npiridin-2-ilacetamida;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]Npiridin-3-ilacetamida;

- 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]Npiridin-4-ilacetamida;
7-[2-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
7-[2-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]di-azepin-11-ona;
- 5 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(piridin-3-ilmetil)acetamida;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(piridin-4-ilmetil)acetamida;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(piridin-2-ilmetil)acetamida;
7-(2-azetid-1-il-2-oxoetil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
1-[[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetil]piperidin-3-carboxamida;
- 10 1-[[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetil]piperidin-4-carboxamida;
7-[2-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-N,N-dimetilacetamida;
N,N'-bis(2-metoxietil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida;
- 15 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(2S)-tetrahidrofuran-2-ilmetil]acetamida;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(2-propoxietil)acetamida;
7-[2-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 20 7-[2-(3-aminopirrolidin-1-il)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(2-oxo-2-piperazin-1-iletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(3-metoxipropil)acetamida;
N-(cianometil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida;
- 25 N-(ciclopropilmetil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida;
N-(1,3-dioxolan-2-ilmetil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]Nmetilacetamida;
3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(2-oxo-2-tiomorfolin-4-iletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 30 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(2-piridin-3-iletil)acetamida;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(2-piridin-4-iletil)acetamida;
N-[2-(2,3-dimetoxifenil)etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida;
- N-[2-(1,3-benzodioxol-5-il)etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]di-azepin-7-il]acetamida;
- 35 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(tien-2-ilmetil)acetamida;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(1,3-tiazol-5-ilmetil)acetamida;
N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida;
- 40 7-[2-(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
7-[2-[2,6-dimetilmorfolin-4-il]-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 45 7-[2-(4-acetilpiperazin-1-il)-2-oxoetil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[2-oxo-2-(4-piridin-2-ilpiperazin-1-il)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 3-([3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetil)amino)benzamida;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(4-morfolin-4-ilfenil)acetamida;
2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]Nquinolin-6-ilacetamida;
- 50 N-[(1S)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida;
(2S)-2-([3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetil)amino)-4-metilpentanamida;
N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]di-azepin-7-il]acetamida;
- 55 N-(2,3-dihidroxipropil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida;
N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]di-azepin-7-il]acetamida;
- 60 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N[3-(2-oxopirrolidin-1-il)propil]acetamida;
N-(2,6-difluorobencil)-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida;
- N-[2-[4-(aminosulfonil)fenil]etil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida;
- 65 N-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-metilpropil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida;

- N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]acetamida;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]N(tien-3-ilmetil)acetamida;
 {3-[4-(aminocarbonil)-3-metoxifenil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}acetato de metilo;
 5 8-hidroxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-etoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(4-metil-1,3-tiazol-5-il)etoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-[3-(dimetilamino)propoxi]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 10 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-morfolin-4-iletoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(4-morfolin-4-ilfenil)etoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-piperidin-1-il-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 7-[(2S)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-morfolin-4-il-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 15 7-(4-hidroxipiperidin-1-il)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 {3-[3-metoxi-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}acetato de metilo;
 8-(2-etil-2-hidroxi-butil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-8-(2-etil-2-hidroxi-butil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 20 N,N-dimetil-2-[11-oxo-3-(piridin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida;
 N-(4-morfolin-4-ilfenil)-2-[11-oxo-3-(piridin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]acetamida;
 8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(pirimidin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 25 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(2-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-[(2-cloropiridin-4-il)amino]-8-(2-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-[(2-[(2-cloropiridin-4-il)amino]piridin-4-il)amino]-8-(2-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 2-metil-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoato de metilo;
 2-metil-2-[3-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanoato de metilo;
 30 2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)-2-[11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanamida;
 2-metil-2-[3-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida;
 35 3-[(3-(2-hidroxi)etil)piridin-4-il]amino]-8-(1-hidroxi-1-metiletil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[(2-metoxipiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-[(2-metilpiridin-4-il)amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-carboxilato de metilo;
 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 40 7-(1-hidroxi-1-metiletil)-3-(pirimidin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 2-[3-[(6-metoxipirimidin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(4-morfolin-4-ilfenil)propanamida;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-[(6-morfolin-4-ilpiridin-3-il)oxi]etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-[2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 45 3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-[2-(4-morfolin-4-ilfenoxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 7-hidroxi-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-hidroxi-7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(tetrahidro-2H-piran-2-ilmetoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 50 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[(1-metilpiperidin-3-il)metoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(piridin-2-ilmetoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(piridin-3-ilmetoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 55 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(piridin-4-ilmetoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[(5-metilisoxazol-3-il)metoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)metoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 60 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[(2-oxo-1,3-oxazolidin-5-il)metoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(tetrahidrofuran-2-ilmetoxi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 65 7-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi]-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-

- dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 8- metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[(2R)-pirrolidin-2-ilmetoxi]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 7,8-dimetoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 8-metoxi-7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 5 7-(2,3-dihidroxi)propoxi)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 7-[3-hidroxi-2,2-bis(hidroxi)metil]propoxi]-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- ácido 2-hidroxi-3-[[8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]oxi]propano-1-sulfónico;
- 10 7-(3-aminopropoxi)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 7-[2-(dimetilamino)etoxi]-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 7-(2-cloroetoxi)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(2-pirrolidin-1-iletexi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(2-morfolin-4-iletexi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 15 7-(4-hidroxi)butoxi)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 7-(4-hidroxi)butoxi)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 7-(4-hidroxi)butoxi)-8-metoxi-3-(pirimidin-4-ilamino)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 4-[[7-(4-hidroxi)butoxi)-8-metoxi-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il]amino]piridin-2-carbonitrilo;
- 3-[[2,6-difluoropiridin-4-il]amino]-7-(4-hidroxi)butoxi)-8-metoxi-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 20 7-(4-hidroxi)butoxi)-8-metoxi-3-[[2,3,6-trifluoropiridin-4-il]amino]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 7-etoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 7-(4-hidroxi)butoxi)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 7-(2-hidroxi)etoxi)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 25 7-(2,3-dihidroxi)propoxi)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 7-[2-(2-metoxietoxi)etoxi]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 7-(metoximetil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 7-(3-metoxi-4-nitrobenzil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 7- [[2-(dimetilamino)etil](metil)amino]metil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 30 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-[[2-tetrahidro-2H-piran-4-iletexi]amino]metil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 8-etil-7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-vinil-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 35 8-(3-hidroxi)propil]-7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[[3-[[2-metilpiridin-3-il]oxi]propil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 8- [[3-[[2-cloropiridin-3-il]oxi]propil]-7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 40 7- metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[[3-(4-morfolin-4-ilfenoxi)propil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 8-[[3-(isoquinolin-3-iloxi)propil]-7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[[3-(3-oxoisoquinolin-2(3H)-il)propil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 45 7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxilato de metilo;
- 7-metoxi-11-oxo-3-(pirimidin-4-ilamino)-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxilato de metilo;
- 3-[[2,6-difluoropiridin-4-il]amino]-8-(1,1-dimetil-2-morfolin-4-il-2-oxoetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 50 2-[[3-[[2,6-difluoropiridin-4-il]amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-N,N,2-trimetil]propanamida;
- 2-[[3-[[2,6-difluoropiridin-4-il]amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metil]Npiridin-4-ilpropanamida;
- 2- [[3-[[2,6-difluoropiridin-4-il]amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metil]N1,3-tiazol-2-ilpropanamida;
- 55 3-[[2,6-difluoropiridin-4-il]amino]-8-[[2-[[3R]-3-hidroxi]piperidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 3-[[2,6-difluoropiridin-4-il]amino]-8-[[2-(4-hidroxi)piperidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 60 3-[[2,6-difluoropiridin-4-il]amino]-8-[[2-[[2S]-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxoetil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 3-[[2,6-difluoropiridin-4-il]amino]-8-(1,1-dimetil-2-oxo-2-pirrolidin-1-iletexi)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
- 2-[[3-[[2,6-difluoropiridin-4-il]amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metil]Npiridin-2-ilpropanamida;
- 65 2-[[3-[[2,6-difluoropiridin-4-il]amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metil]Npiridin-3-ilpropanamida;

ilpropanamida;
 2-{3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il}N(4-fluorofenil)-2-
 metilpropanamida;
 3-[(2,6-difluoropiridin-4-il)amino]-8-{2-[(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-1,1-dimetil-2-oxoetil}-5,10-dihidro-11H-
 5 dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-7-(3-morfolin-4-il-3-oxopropil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-
 ona;
 3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]Npiridin-3-ilpropanamida;
 3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]Npiridin-4-ilpropanamida;
 10 8-[3-(3-hidroxi-piperidin-1-il)-3-oxopropil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-
 ona;
 N-(4-fluorofenil)-3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]propanamida;
 3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]N(4-
 (trifluorometil)fenil)propanamida;
 15 3-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]Nmetilpropanamida;
 3-[8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-il]-N,N-dimetil-
 propanamida;
 8-{2-[(6-cloropiridin-3-il)oxi]etil}-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-{2-[(2-cloropiridin-3-il)oxi]etil}-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 20 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-{2-[(6-metilpiridin-3-il)oxi]etil}-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-{2-[(2-metilpiridin-3-il)oxi]etil}-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-{2-[(piridin-3-il)oxi]etil}-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-{2-[(2,6-dimetilpiridin-3-il)oxi]etil}-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-[2-[(2-[(dimetilamino)metil]piridin-3-il)oxi]etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-
 25 dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-[2-(isoquinolin-7-il)oxi]etil}-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-N,N-dimetil-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxamida;
 ácido 7-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-carboxílico;
 7-[2-[(2-cloropiridin-3-il)oxi]etil]-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-
 30 ona;
 8-[2-(isoquinolin-5-il)oxi]etil}-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(quinolin-5-il)oxi]etil}-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(4-metoxifenoxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-(3-metoxifenoxi)etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 35 3-{2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]etoxi}piridin-2-carboxamida;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[3-(4-morfolin-4-ilfenoxi)propil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[3-(piridin-3-il)propil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-[2-(3-aminofenoxi)etil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[2-[(2-metil-1,3-benzotiazol-7-il)oxi]etil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-
 40 ona;
 2-[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-8-il]-2-metilN(piridin-2-il-
 metil)propanamida;
 8-(2-hidroxi-2-metilpropil)-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 45 3-(4-cloro-3-metoxifenil)-8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 2-metoxi-4-[8-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-3-il]benzonitrilo;
 3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-8-(hidroximetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-8-(morfolin-4-ilmetil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-[[2-(2R)-2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]metil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-
 50 ona;
 7-(2-hidroxi-etoxi)-8-metoxi-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 8-[3-[2-(hidroximetil)pirrolidin-1-il]-3-oxopropil]-3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-5,10-dihidro-11H-
 dibenzo[b,e][1,4]diazepin-11-ona;
 (cis) 4-hidroxiN[3-(3-metoxi-4-nitrofenil)-11-oxo-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,e][1,4]diazepin-7-
 55 il]ciclohexanocarboxamida.

(iii) R^2 es hidrógeno y R^3 es alcoxi;

(iv) R^2 y R^3 son independientemente $-(CR^9R^{10})C(O)NHR^{12}$, donde R^9 y R^{10} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo, aminoalquilo e hidroxialquilo o R^9 y R^{10} , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un grupo cicloalquilo y R^{12} es fenilo opcionalmente sustituido con 1 grupo morfolinilo;

(v) R^2 y R^3 son independientemente hidroxalquilo; o

(vi) R^2 y R^3 son independientemente alcoxi;

donde

alquilo es un alquilo C_1-C_{10} ;

alqueno es un alqueno C_2-C_6 ;

alcoxi es un alcoxi C_1-C_{10} ;

arilo es un grupo fenilo, o un sistema de anillo condensado, bicíclico o tricíclico, donde uno o más de los anillos condensados es un grupo fenilo, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalqueno, alcoxycarbonilalquilo, alcoxysulfonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, un grupo arilo secundario, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, formilo, halo, haloalcoxi, haloalqueno, haloalquilo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, nitro, (NR^cR^d) alquilo, y oxo, donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxil, nitro y oxo;

heterociclilo se selecciona entre un anillo de cinco, seis o siete miembros que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, donde el anillo de cinco miembros tiene de cero a dos dobles enlaces y los anillos de seis y siete miembros tienen de cero a tres dobles enlaces;

grupos bicíclicos en los que el anillo heterociclilo está condensado con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico, un grupo heterociclilo monocíclico; y grupos tricíclicos en los que un sistema bicíclico está condensado con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico, un grupo heterociclilo monocíclico; donde el heterociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, arilo, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, halo, un segundo grupo heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, nitro, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo, y oxo, donde el arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el segundo grupo heterociclilo, y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxil, metilendioxil, nitro y oxo;

cicloalquilo es un sistema de anillo hidrocarburo saturado monocíclico, bicíclico o tricíclico que tiene de tres a doce átomos de carbono, donde el cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo, (NR^cR^d) carbonilo, un grupo arilo secundario, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, halo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxil, hidroxialquilo, nitro y oxo, donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo y la parte heterociclilo del heterocicilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxil, nitro y oxo;

cicloalqueno es un sistema de anillo no aromático cíclico o bicíclico que tiene de tres a diez átomos de carbono y de uno a tres anillos, donde cada anillo de cinco miembros tiene un doble enlace, cada anillo de seis miembros tiene uno o dos dobles enlaces, cada anillo de siete y ocho miembros tiene de uno a tres dobles enlaces, y cada anillo de nueve a diez miembros tiene de uno a cuatro dobles enlaces;

amino se refiere un $-NR^aR^b$, donde R^a y R^b se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alcoxialquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, arilo, arilalquilo, arilalquilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonilalquilo, arilsulfonilalquilcarbonilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilcarbonilo, haloalquilsulfonilo, heterociclilo, heterocicilalquilcarbonilo, heterocicilalquilsulfonilo, heterocicilcarbonilo, heterocicilsulfonilo, $-NR^cR^d$, (NR^cR^d) alquilo, (NR^cR^d) alquilcarbonilo, (NR^cR^d) alquilsulfonilo, (NR^cR^d) carbonilo, (NR^cR^d) carbonilalquilo, y (NR^cR^d) carbonilalquilcarbonilo, donde el arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, un grupo arilo secundario, arilalquilo, arilsulfonilo, carboxi, ciano, halo, heterociclilo, heterocicilalquilo, hidroxil, nitro y oxo, donde el segundo grupo arilo, la parte arilo del arilalquilo y el arilsulfonilo, el heterociclilo, y la parte heterociclilo del

heterociclalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro, o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro y oxo; y

5 R^c y R^d son cada uno independientemente hidrógeno, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, arilo, arilsulfonilo, heterociclicarbonilo o formilo.

18. Una composición farmacéutica como se ha definido en la reivindicación 17, o una sal terapéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento de tumores sólidos primarios y metastáticos.

10 19. Una composición farmacéutica de la reivindicación 18 para su uso en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, pulmón, orofaringe, hipofaringe, esofágico, estomacal, de páncreas, hígado, vesícula biliar y conductos biliares, intestino delgado, tracto urinario, tracto genital femenino, tracto genital masculino, glándulas endocrinas y piel; hemangiomas, melanomas, sarcomas, incluyendo aquellos que surgen de tejidos óseos y blandos, así como sarcoma de Kaposi; tumores del cerebro, nervios, ojos y meninges, incluyendo astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neuromas, neuroblastomas, Schwannomas y meningiomas; tumores sólidos que surgen de malignidades hematopoyéticas, tales como leucemias; o linfomas; o para prevenir metástasis a partir de los tumores anteriores cuando se usa sola o en combinación con radioterapia y/u otras agentes quimioterapéuticos.

15 20. Una composición farmacéutica como se ha definido en la reivindicación 17, o una sal terapéuticamente aceptable de la misma, para su uso en el tratamiento del cáncer en un paciente con una necesidad reconocida de dicho tratamiento.

20 21. Una composición farmacéutica como se ha definido en la reivindicación 17 para su uso como un producto farmacéutico.