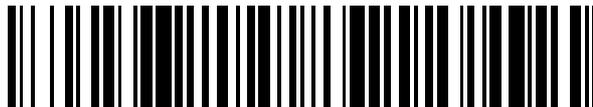


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 036**

51 Int. Cl.:

C07D 243/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2013 E 13736295 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2803662**

54 Título: **Antagonista del receptor P2X4**

30 Prioridad:

13.01.2012 JP 2012005343

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

21.07.2017

73 Titular/es:

**NIPPON CHEMIPHAR CO., LTD. (100.0%)
2-3, Iwamoto-cho 2-chome Chiyoda-ku
Tokyo, JP**

72 Inventor/es:

**USHIODA, MASATOSHI;
KOBAYASHI, KUNIO;
SAITO, DAISUKE;
SAKUMA, SHOGO;
IMAI, TOSHIYASU y
INOUE, KAZUHIDE**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 626 036 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

Antagonista del receptor P2X4

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un derivado de diazepina que tiene una actividad antagonista del receptor P2X4.

10 **Antecedentes de la técnica**

Los receptores de ATP se clasifican a grandes rasgos en la familia P2X de los receptores del tipo de canales iónicos y la familia P2Y de los receptores del tipo de acoplamiento de proteína G, y siete tipos (P2X₁ a P2X₇) y ocho tipos (P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆, y P2Y₁₁ a P2Y₁₄) de los subtipos que se han informado hasta ahora, respectivamente.

15 Se ha informado que el receptor P2X4 (Genebank N.º X87763), un subtipo de la familia P2X, se expresa ampliamente en el sistema nervioso central, y similares (Documentos de no patente 1 a 5).

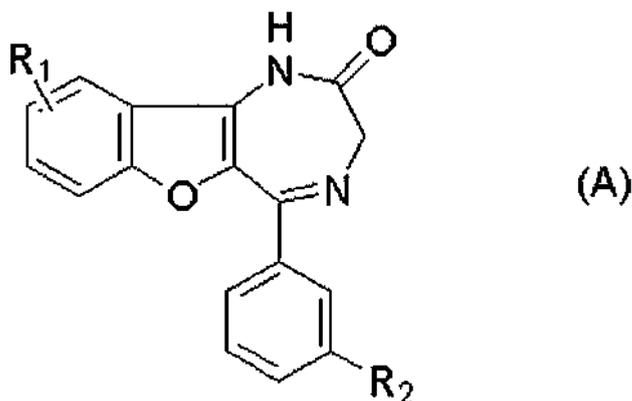
Los mecanismos de aparición de dolores intratables, incluyendo el dolor neurogénico, no se han aclarado de forma precisa. Si los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y la morfina no son eficaces, no hay terapia disponible para ese dolor. Por lo tanto, se da una carga física y mental muy pesada a los pacientes y a las personas que les rodean. El dolor neurogénico a menudo está causado por la lesión de un nervio periférico o el nervio central, y está causado, después de problemas de operación, por cáncer, lesión en la médula espinal, herpes zóster, neuritis diabética, neuralgia del trigémino y similares.

25 Recientemente, Inoue *et al.*, verificaron la implicación del receptor P2X en el dolor neurogénico usando un modelo animal con el nervio espinal dañado en el que se puede detectar alodinia. Los autores describieron que el dolor inusual de tipo con el nervio dañado (especialmente alodinia) se induce a través del receptor P2X4 expresado en las células microgliales de la médula espinal (Documentos de no patente 6 y 7 y Documento de patente 1).

30 Por lo tanto, se espera que una sustancia que inhiba la actividad del receptor P2X4 sea un agente profiláctico o terapéutico para dolores de dolor nociceptivo, dolor inflamatorio y dolor neurogénico.

El documento de patente 2 informó que un derivado de benzofuro-1,4-diazepin-2-ona representado por la siguiente fórmula general (A):

35 [Fórmula 1]

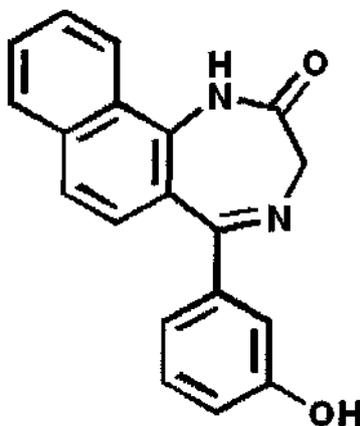


40 (en la fórmula, R₁ es un halógeno, y R₂ es hidrógeno, un halógeno, nitro, ciano, C(O)-OR₃, C(O)-NR₄R₅, SO₂-OR₃, o SO₂-NR₄R₅, o como alternativa, R₁ es hidrógeno, y R₂ es un halógeno, nitro, ciano, C(O)-OR₃, C(O)-NR₄R₅, SO₂-OR₃, o SO₂-NR₄R₅) tiene una actividad antagonista del receptor P2X4.

También se informó que la paroxetina, que es un antidepresivo, también tiene una actividad antagonista del receptor P2X4 (Documento de no patente 8).

45 Los inventores de la presente invención también encontraron que un derivado de nafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona representado con la siguiente fórmula (B):

[Fórmula 2]

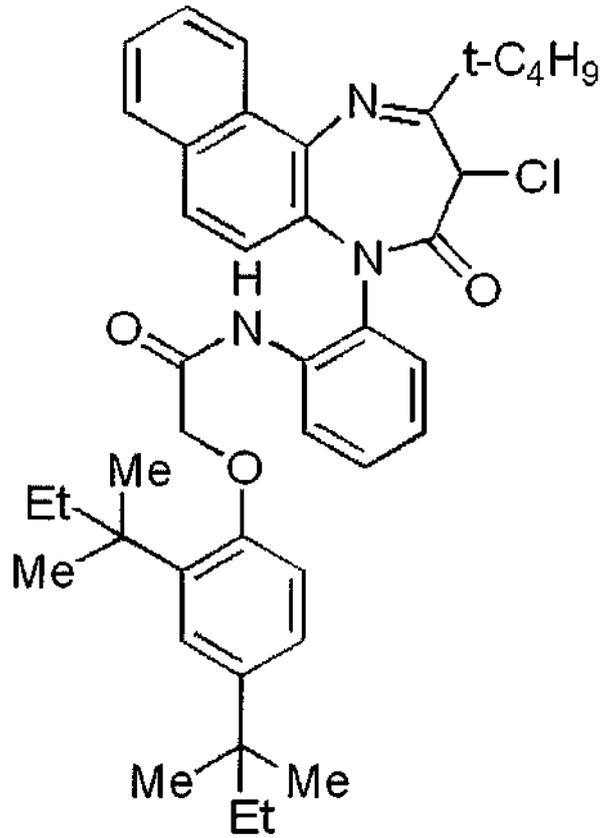


5 y compuestos relacionados del mismo tiene una actividad antagonista del receptor P2X₄, y presentaron solicitudes de patente (Documentos de patente 3, 4 and 5).

10 Los compuestos de los Documentos de patente 3 a 5 mencionados anteriormente y los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I) que se mencionan posteriormente se pueden distinguir entre sí porque, en los compuestos anteriores, el sustituyente del grupo fenilo en posición 5 es grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, grupo tetrazolilo, o similares, mientras que, en los compuestos posteriores, el grupo fenilo por el anillo heterocíclico representado por G está unido a través de NHC(=O), NHC(=O)NH, o NHS(O)₂ representado por B. Además, aunque los Documentos de patente 4 y 5 describen un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno como el sustituyente del grupo fenilo, mencionado anteriormente, estos solo hacen referencia a grupos alquilcarbonilamino inferior tales como acetilamino y grupos trifluorometilcarbonilamino como ejemplos específicos de los mismos, y no describen el grupo benzoilamino en el que G es grupo fenilo, y B es NHC(=O) y similares de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I) que se menciona posteriormente.

20 Además, el Documento de patente 6 describe un derivado de nafto[1,2-b]-1,4-diazepin-4-ona representado por la siguiente fórmula (C):

[Fórmula 3]

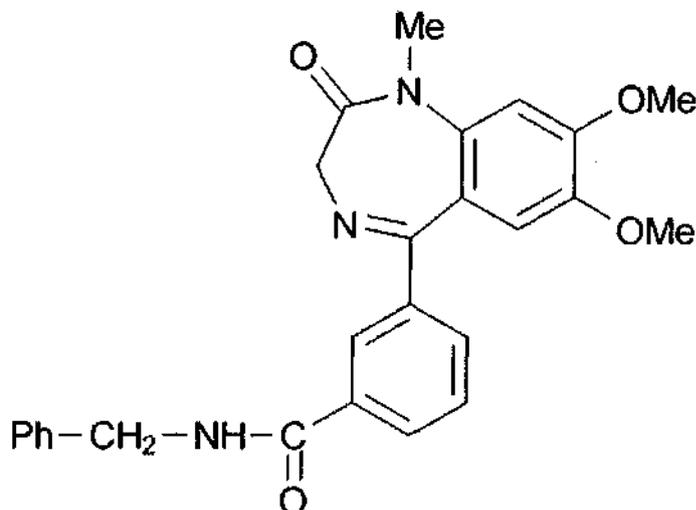


(C)

5 Sin embargo, aunque el Documento de patente 6 describe que el compuesto representado por la fórmula (C) mencionada anteriormente se usa como un acoplador fotográfico, no hay descripción que surgiera relación entre un compuesto de este tipo y la actividad antagonista del receptor P2X₄.

10 Además, el Documento de patente 7 describe un derivado de 1,4-benzodiazepina que tiene una actividad inhibitoria de la fosfodiesterasa 2, que se representa con la fórmula (D):

[Fórmula 4]



5 Sin embargo, este documento de patente no describe que el compuesto de fórmula (D) tenga una actividad inhibitoria P2X4.

Referencias de la técnica anterior

10 Documentos de Patente

Documento de patente 1: Solicitud de Patente de Estados Unidos Publicada N.º 20050074819

Documento de patente 2: WO2004/085440

Documento de patente 3: WO2008/023847

15 Documento de patente 4: WO2010/093061

Documento de patente 5: WO2010/090300

Documento de patente 6: Solicitud de Patente Japonesa Publicada (Kokai) N.º H2-304437

Documento de patente 7: WO2004/041258.

20 Documentos de no patente

Documento de no patente 1: Buell *et al.* (1996) EMBO J., 15: 55-62

Documento de no patente 2: Seguela *et al.* (1996) J. Neurosci, 16: 448-455

Documento de no patente 3: Bo *et al.* (1995) FEBS Lett., 375: 129-133

25 Documento de no patente 4: Soto *et al.* (1996) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: 3684-3788

Documento de no patente 5: Wang *et al.* (1996) Biochem. Res. Commun, 220: 196-202

Documento de no patente 6: M. Tsuda *et al.* (2003) Nature, 424, 778-783

Documento de no patente 7: Jeffrey A.M. Coull *et al.* (2005) Nature, 438, 1017-1021

30 Documento de no patente 8: The 49th Convention of The Japanese Society for Neurochemistry (2006), Program Lecture Abstract P3-N-114

El documento WO2012/161301 A1, un documento de acuerdo con el Art. 54 (3) EPC, describe que un antagonista del receptor P2X4 tal como paroxetina, un derivado de diazepam que tiene la siguiente fórmula (IX) se usa como un agente para prevenir o tratar el dolor neuropático asociado con el síndrome de Guillain-Barré en el que R1 es hidrógeno, un grupo alquilo C1-8, o similares; cada uno de R2 y R3 es hidrógeno, un grupo alquilo C1-8, o similares; cada uno de R4 y R5 es hidrógeno o similares; y W es un anillo heterocíclico de cinco miembros o seis miembros que tiene opcionalmente uno o más sustituyentes y que comprende de uno a cuatro átomos de nitrógeno como los miembros del anillo.

40 El documento WO2012/008478 A1, un documento de acuerdo con el Art. 54 (3) EPC, describe que un derivado de diazepam que se usa como un antagonista del receptor P2X4 representado con la fórmula general (III). En la fórmula: R21 y R22 representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C1-8 o similares; R23 representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C1-8 o similares; R24 y R25 representan independientemente un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C1-8 o similares; R26 representa un átomo de hidrógeno, grupo alquilo C1-8, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, un grupo nitro, un grupo ciano, un grupo fenilo opcionalmente sustituido, o un

grupo heterocíclico opcionalmente sustituido o similares; y p representa 0 o 1, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

Sumario de la Invención

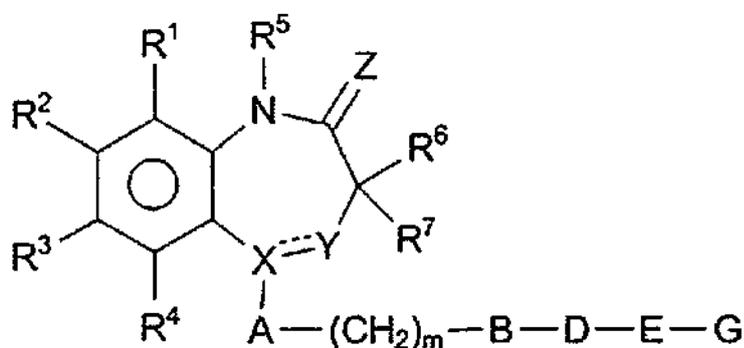
Problemas a resolver por la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un derivado de diazepina representado por la siguiente fórmula general (I) que tenga una actividad antagonista del receptor P2X4.

Medios para resolver el problema

Por lo tanto, la presente invención se refiere a un compuesto representado con la siguiente fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo

[Fórmula 5]



(I)

(en la que, R¹ y R² pueden ser iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcocarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono), un grupo fenilo que puede estar sustituido, un grupo piridilo que puede estar sustituido, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 8 átomos de carbono),

o
R¹ y R² se pueden unir entre sí para formar un anillo condensado seleccionado entre anillo de naftaleno, anillo de quinolina, anillo de isoquinolina, anillo de tetrahidronaftaleno, anillo de indano, anillo de tetrahydroquinolina, y anillo de tetrahydroisoquinolina junto con el anillo de benceno al que se unen, y el anillo constituido por R¹ y R², unidos entre sí, junto con los átomos de carbono a los que R¹ y R² se unen pueden estar sustituidos con 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcocarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono), y un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 8 átomos de carbono),

R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo

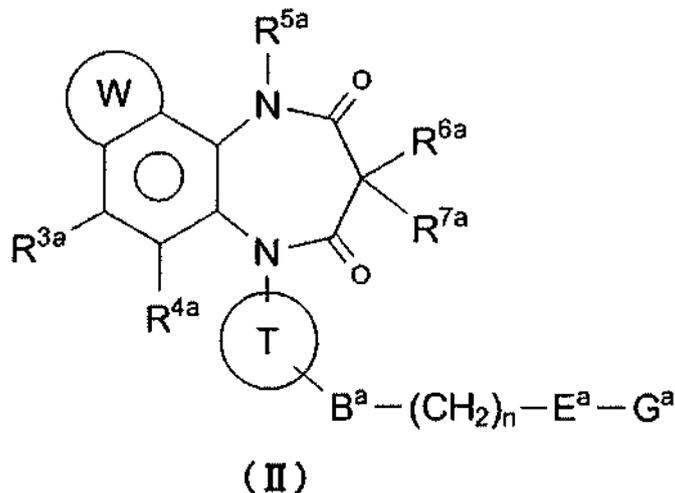
alcoxicarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono), o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono),
 R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con grupo hidroxilo, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono),
 R^6 y R^7 pueden ser iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, o grupo amino,
X representa C, CH o N,
Y representa N, NH o C(=O),
con la condición de que cuando X sea N, Y no sea N, o NH, y cuando X sea C o CH, Y no sea C(=O),
la línea doble que consiste en la línea continua y la línea discontinua representa un enlace sencillo o un doble enlace,
Z representa átomo de oxígeno,
A representa anillo de benceno, anillo de piridina, anillo de tiofeno, anillo de pirimidina, anillo de naftaleno, anillo de quinolina, o anillo de indol, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono), grupo fenilo, y grupo piridilo, como un sustituyente, o representa un enlace atómico,
B representa $N(R^8)C(=O)$, $NHCONH$, $CON(R^9)$, $NHC(=S)NH$, $N(R^{10})SO_2$, $SO_2N(R^{11})$, u OSO_2 ,
en los que R^8 , R^9 , R^{10} y R^{11} representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con grupo hidroxilo, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono),
D representa una cadena de alquileo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con grupo hidroxilo, y un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono), como un sustituyente, y puede tener adicionalmente un doble enlace, o representa un enlace atómico,
E representa O, S, NR^{12} , o un enlace atómico,
en el que R^{12} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con grupo hidroxilo, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono),
G representa piperazina, piperidina, morfolina, ciclohexano, benceno, naftaleno, quinolina, quinoxalina, bencimidazol, tiofeno, imidazol, tiazol, oxazol, indol, benzofurano, pirrol, piridina, o pirimidina, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo metilendioxi, grupo carboxilo, un grupo alquilsulfinilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono), un grupo fenilo que puede estar sustituido, un grupo piridilo que puede estar sustituido, un grupo imidazolilo que puede estar sustituido, un grupo oxazolilo que puede estar sustituido, y un grupo tiazolilo que puede estar sustituido, como un sustituyente, y
m representa un número entero de 0 a 5,
con la condición de que cuando R^1 y R^2 no se unan entre sí para formar un anillo, están excluidos esos compuestos en los que, X es C, Y es N, la línea doble que consiste en la línea continua y la línea discontinua es un doble enlace, Z es átomo de oxígeno, A es anillo de benceno, m es 0, B es C(=O)NH, E es un enlace atómico, y que G es grupo fenilo).

La presente invención también se refiere a:

un compuesto representado por la siguiente fórmula general (II), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo

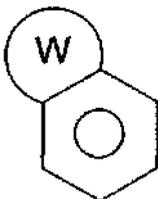
[Fórmula 6]

5



(en la que, en la fórmula,

10 [Fórmula 7]



15 representa anillo de naftaleno, anillo de quinolina, anillo de isoquinolina, anillo de tetrahidronaftaleno, anillo de indano, anillo de tetrahydroquinolina, o anillo de tetrahydroisoquinolina,

20 estos anillos pueden estar sustituidos con 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono), y un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono),

25 R^{3a} y R^{4b} pueden ser iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono), o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono),

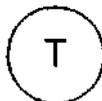
35 R^{5a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con grupo hidroxilo, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono),

40 R^{6a} y R^{7a} pueden ser iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de

halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, o grupo amino.

[Fórmula 8]

5



10 representa anillo de benceno, anillo de piridina, anillo de tiofeno, anillo de pirimidina, anillo de naftaleno, anillo de quinolina, o anillo de indol, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono), grupo fenilo, y grupo piridilo, como un sustituyente,

15 B^a representa N(R^{8a})C(=O), NHCONH, CON(R^{9a}), NHC(=S)NH, N(R^{10a})SO₂, SO₂ NCR^{11a}, u OSO₂, en los que R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con grupo hidroxilo, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono),

20 E^a representa O, S, NR^{12a}, o un enlace atómico, en el que R^{12a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con grupo hidroxilo, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono),

25 G^a representa piperazina, piperidina, morfolina, ciclohexano, benceno, naftaleno, quinolina, quinoxalina, bencimidazol, tiofeno, imidazol, tiazol, oxazol, indol, benzofurano, pirrol, piridina, o pirimidina, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo metilendioxi, grupo carboxilo, grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono), un grupo fenilo que puede estar sustituido, un grupo piridilo que puede estar sustituido, un grupo imidazolilo que puede estar sustituido, un grupo oxazolilo que puede estar sustituido, y un grupo tiazolilo que puede estar sustituido, como un sustituyente, y
30 n representa un número entero de 0 a 5).

45 La presente invención también se refiere a un antagonista del receptor P2X4 que comprende el compuesto representado por la fórmula general (I) o (II) mencionadas anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo.

50 La presente invención también se refiere a un agente profiláctico o terapéutico para dolor neurogénico que comprende el representado por la fórmula general (I) o (II) mencionadas anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un principio activo.

Modos para realizar la invención

55 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se explica con detalle.

En la presente memoria descriptiva, los ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo i-butilo, grupo t-butilo, grupo pentilo, grupo hexilo, y similares.

60 Los ejemplos del grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono incluyen grupo ciclopropilo, grupo ciclohexilo, y similares.

ES 2 626 036 T3

Los ejemplos del grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono incluyen grupo alilo, y similares.

Los ejemplos del grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluyen grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butoxi, grupo i-butoxi, grupo t-butoxi, grupo pentiloxi, grupo hexiloxi, y similares.

5 Los ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno incluyen grupo metilo, grupo etilo, grupo propilo, grupo isopropilo, grupo butilo, grupo t-butilo, y similares, que están sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno tales como átomo de flúor, átomo de cloro, y átomo de bromo, y los ejemplos preferentes incluyen grupo trifluorometilo, grupo clorometilo, grupo 2-cloroetilo, grupo 2-bromoetilo, grupo 2-fluoroetilo, y similares.

10 Los ejemplos del grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno incluyen grupo metoxi, grupo etoxi, grupo propoxi, grupo isopropoxi, grupo butoxi, grupo t-butoxi, y similares, que están sustituidos con 1 a 3 átomos de halógeno tales como átomo de flúor, átomo de cloro, y átomo de bromo, y los ejemplos preferentes incluyen grupo trifluorometoxi, grupo clorometoxi, grupo 2-cloroetoxi, grupo 2-bromoetoxi, grupo 2-fluoroetoxi, y similares.

Los ejemplos del átomo de halógeno incluyen átomo de flúor, átomo de cloro, y átomo de bromo, y similares.

20 Los ejemplos del grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono incluyen grupo metilamino, grupo etilamino, y similares.

Los ejemplos del grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono incluyen grupo dimetilamino, grupo dietilamino, y similares.

25 Los ejemplos del grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono incluyen grupo acetilamino.

Los ejemplos del grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono incluyen grupo acetilo, y similares.

30 Los ejemplos del grupo alcoxicarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono) incluyen grupo metoxicarbonilo, y similares.

Los ejemplos del grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono) incluyen grupo bencilo, y similares.

35 Los ejemplos del grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con grupo hidroxilo incluyen grupo 2-hidroxietilo, y similares.

Los ejemplos del grupo alquilsulfinilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono incluyen grupo metanosulfinilo, y similares.

40 Los ejemplos del grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono incluyen grupo metiltio, y similares.

Los ejemplos del grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono incluyen grupo metanosulfonilo, y similares.

45 Los ejemplos del sustituyente del grupo fenilo que puede estar sustituido, el grupo piridilo que puede estar sustituido, el grupo imidazolilo que puede estar sustituido, el grupo oxazolilo que puede estar sustituido, y el grupo tiazolilo que puede estar sustituido incluyen un átomo de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, y similares.

50 Como los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I) mencionada anteriormente, son preferentes los siguientes compuestos.

55 (1) Un compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes, y son átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo fenilo que puede estar sustituido, un grupo piridilo que puede estar sustituido, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono).

60 (2) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que R^1 y R^2 se unen entre sí para formar anillo de naftaleno, o anillo de

tetrahidronaftaleno junto con el anillo de benceno al que se unen, y el anillo de benceno o el anillo de ciclohexeno constituido por R¹ y R², unidos entre sí, junto con los átomos de carbono a los que se unen R¹ y R² pueden estar sustituidos con 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcocarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono), y un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono).

(3) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que R¹ y R² se unen entre sí para formar anillo de naftaleno junto con el anillo de benceno al que se unen, y el anillo de benceno constituido por R¹ y R², unidos entre sí, junto con los átomos de carbono a los que R¹ y R² se unen pueden estar sustituidos con 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, y grupo amino.

(4) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (3) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que R³ y R⁴ pueden ser iguales o diferentes, y son átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono).

(5) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono).

(6) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (4) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que R⁵ es átomo de hidrógeno.

(7) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que R⁶ y R⁷ pueden ser iguales o diferentes, y son átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

(8) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (6) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que tanto R⁶ como R⁷ son átomos de hidrógeno.

(9) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que X es N, Y es C(=O), y la línea doble que consiste en la línea continua y la línea discontinua es un enlace sencillo.

(10) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (8) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que X es C, Y es N, y la línea doble que consiste en la línea continua y la línea discontinua es un doble enlace.

(11) (eliminado).

(12) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (11) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que A es grupo fenilo, o grupo piridilo, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono), grupo fenilo, y grupo piridilo, como un sustituyente.

(13) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (11) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que A es grupo fenilo, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y

sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, y grupo amino, como un sustituyente.

5 (14) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (11) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que A es un enlace atómico.

(15) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (14) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que B es NHC(=O), NHCONH, CONH, NHC(=S)NH, NHSO₂, SO₂NH, u OSO₂.

10 (16) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (14) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que B es NHC(=O), NHCONH, o NHSO₂.

(17) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (y 6) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que D es una cadena de alqueno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, y un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, como un sustituyente, y puede tener adicionalmente un doble enlace.

20 (18) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (16) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que D es un enlace atómico.

(19) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (16) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que E es un enlace atómico.

25 (20) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (19) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que G es piperazina, piperidina, morfolina, ciclohexano, benceno, naftaleno, quinolina, quinoxalina, bencimidazol, tiofeno, imidazol, tiazol, oxazol, indol, benzofurano, pirrol, piridina o pirimidina, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo metilendioxi, grupo carboxilo, un grupo alquilsulfínico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, como un sustituyente.

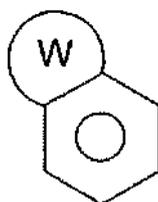
35 (21) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (19) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que G es benceno, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo metilendioxi, grupo carboxilo, un grupo alquilsulfínico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, como un sustituyente.

45 (22) El compuesto representado por la fórmula general (I) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (1) a (21) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que m es 0.

Como los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (II) mencionada anteriormente, son preferentes los siguientes compuestos.

55 (23) El compuesto representado por la fórmula general (II) mencionada anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que

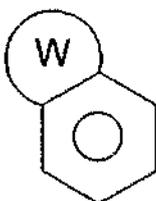
[Fórmula 9]



es anillo de naftaleno o anillo de tetrahidronaftaleno, que puede estar sustituido con 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono), y un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono), como un sustituyente.

(24) El compuesto representado por la fórmula general (II) mencionada anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que

15 [Fórmula 10]



es anillo de naftaleno, que puede estar sustituido con 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, and grupo amino, como un sustituyente.

(25) El compuesto representados por la fórmula general (II) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con (23) o (24) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que R^{3a} y R^{4a} pueden ser iguales o diferentes, y son átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono).

(26) El compuesto representado por la fórmula general (II) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (23) a (25) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que R^{5a} es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono).

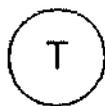
(27) El compuesto representado por la fórmula general (II) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (23) a (25) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que R^{5a} es átomo de hidrógeno.

(28) El compuesto representado por la fórmula general (II) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (23) a (27) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que R^{6a} y R^{7a} pueden ser iguales o diferentes, y son átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

(29) El compuesto representado por la fórmula general (II) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (23) a (27) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que tanto R^{6a} como R^{7a} son átomos de hidrógeno.

(30) El compuesto representado por la fórmula general (II) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (23) a (29) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que

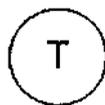
[Fórmula 11]



5 es grupo fenilo, o grupo piridilo, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 8 átomos de carbono), grupo fenilo, y grupo piridilo, como un sustituyente.

10 (31) El compuesto representado por la fórmula general (II) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (23) a (29) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que

15 [Fórmula 12]



20 es grupo fenilo, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, and grupo amino, como un sustituyente.

25 (32) El compuesto representado por la fórmula general (II) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (23) a (29) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que

[Fórmula 13]



30 es un enlace atómico.

35 (33) El compuesto representado por la fórmula general (II) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (23) a (32) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que B^a es NHC(=O), NHCONH, CONH, NHC(=S)NH, NHSO₂, SO₂NH, u OSO₂.

(34) El compuesto representado por la fórmula general (II) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (23) a (32) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que B^a es NHC(=O), NHCONH, o NHSO₂.

40 (35) El compuesto representado por la fórmula general (II) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (23) a (34) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que E^a es un enlace atómico.

45 (36) El compuesto representado por la fórmula general (II) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (23) a (35) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que G^a es piperazina, piperidina, morfolina, ciclohexano, benceno, naftaleno, quinolina, quinoxalina, bencimidazol, tiofeno, imidazol, tiazol, oxazol, indol, benzofurano, pirrol, piridina, o pirimidina, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo metilendioxi, grupo carboxilo, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio

que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, como un sustituyente.

5 (37) El compuesto representado por la fórmula general (II) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (23) a (35) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que G^a es benceno, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo metilendioxi, grupo carboxilo, un grupo alquilsulfínico que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, como un sustituyente.

10 (38) El compuesto representado por la fórmula general (II) mencionada anteriormente o el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de (23) a (37) mencionados anteriormente, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en la que n es 0.

15 Los ejemplos de las sales farmacológicamente aceptables de los compuestos representados por las fórmulas generales (I) e (II) mencionadas anteriormente incluyen clorhidratos, y sales de metales alcalinos, tales como las de sodio, potasio, y litio.

20 Además, pueden existir isómeros ópticos de los compuestos de la presente invención tales como isómeros cis y trans, enantiómeros, y racematos, y todas estas sustancias entran dentro del alcance de la presente invención.

25 Los esquemas de síntesis de los compuestos de la presente invención representados por la fórmula general (I) o (II) mencionadas anteriormente se muestran a continuación.

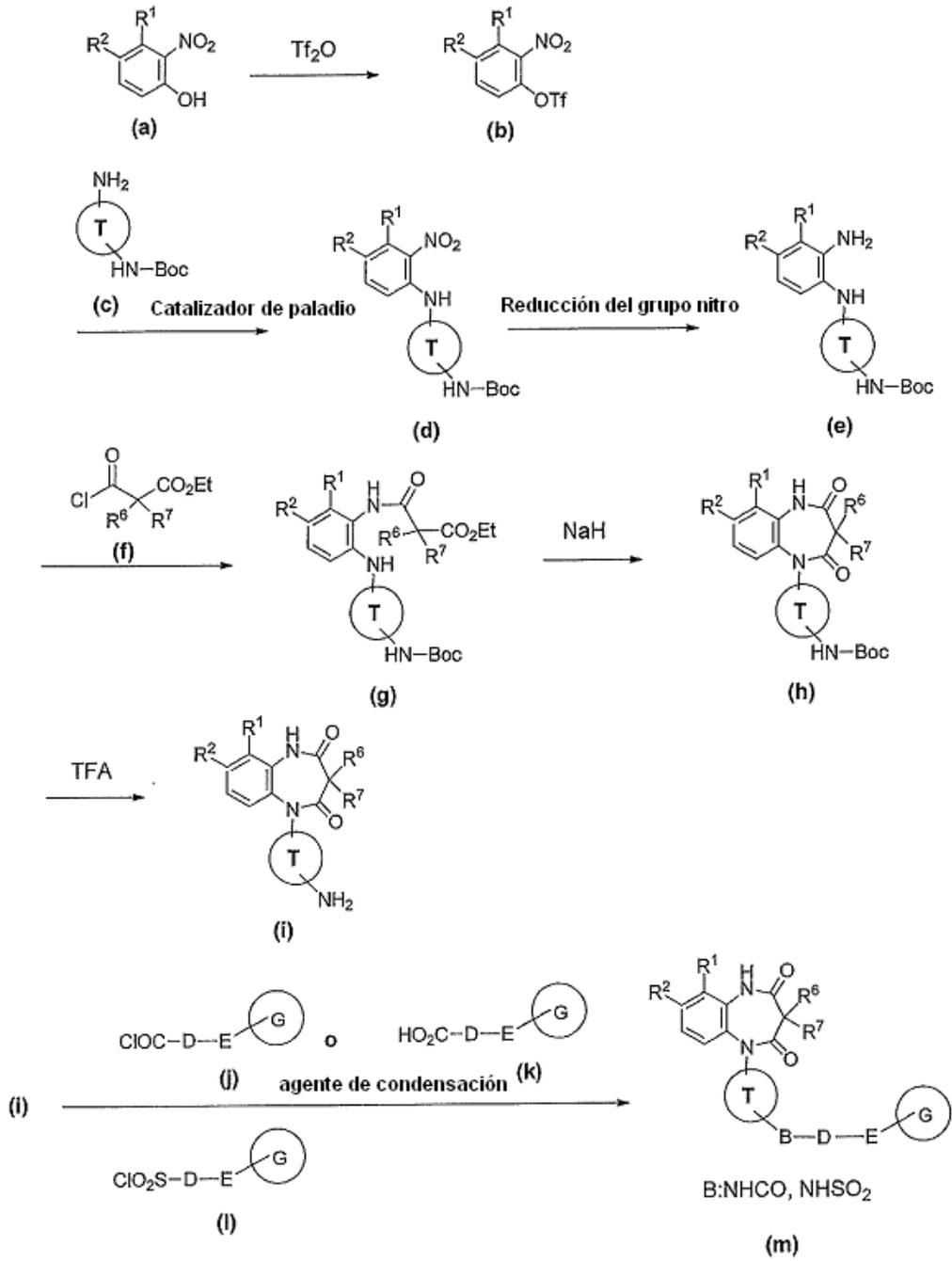
30 La etapa desde un compuesto representado por la fórmula general (i) hasta un compuesto representado por la fórmula general (m), que es un compuesto de la presente invención, en los métodos de síntesis 1 y 2, la etapa desde un compuesto representado por la fórmula general (u) hasta un compuesto representado por la fórmula general (w), que es un compuesto de la presente invención, en el método de síntesis 3, la etapa desde un compuesto representado por la fórmula general (ab) hasta un compuesto representado por la fórmula general (ac), que es un compuesto de la presente invención, en el método de síntesis 4, la etapa desde un compuesto representado por la fórmula general (ae) hasta un compuesto representado por la fórmula general (af), que es un compuesto de la presente invención, en el método de síntesis 5, y la etapa de amidación desde un compuesto representado por la fórmula general (am) hasta un compuesto representado por la fórmula general (an), que es un compuesto de la presente invención, en el método de síntesis 7 se realizan usando una reacción de amidación habitual en la que un compuesto de amino se hace reaccionar con ácido carboxílico, haluro de ácido carboxílico, haluro de ácido sulfónico o similares en presencia de piridina, etc.

35 40 La etapa desde un compuesto representado por la fórmula general (i) hasta un compuesto representado por la fórmula general (ai), que es un compuesto de la presente invención, en el método de síntesis 6 se realiza haciendo reaccionar un compuesto de amino con un compuesto de isocianato o isotiocianato.

45 La etapa desde un compuesto representado por la fórmula general (au) hasta un compuesto representado por la fórmula general (av) o (aw), que es un compuesto de la presente invención, en el método de síntesis 8 se realiza oxidando un compuesto representado por la fórmula general (au) con un agente oxidante tal como MCPBA.

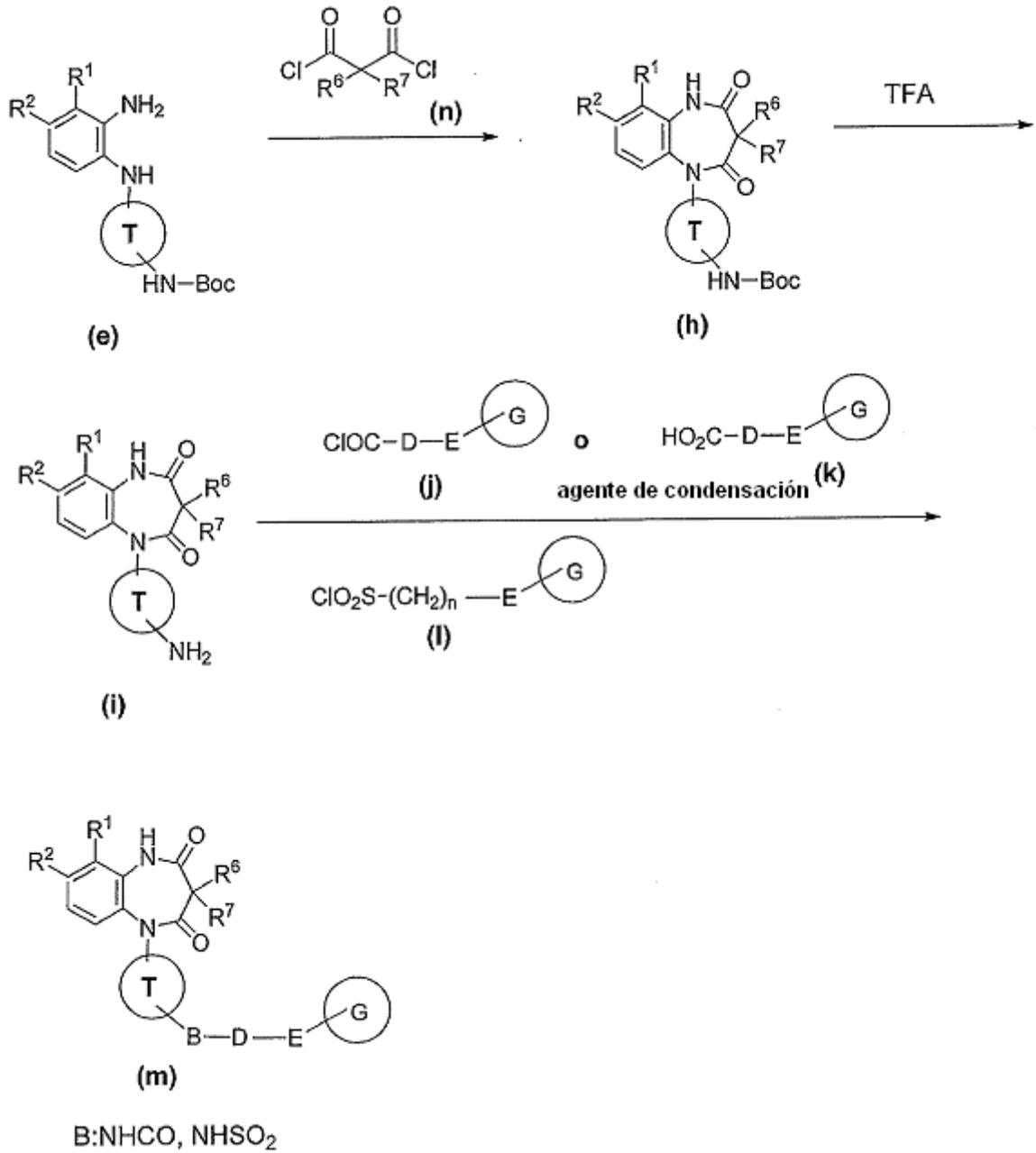
50 [Fórmula 14]

Método de Síntesis 1



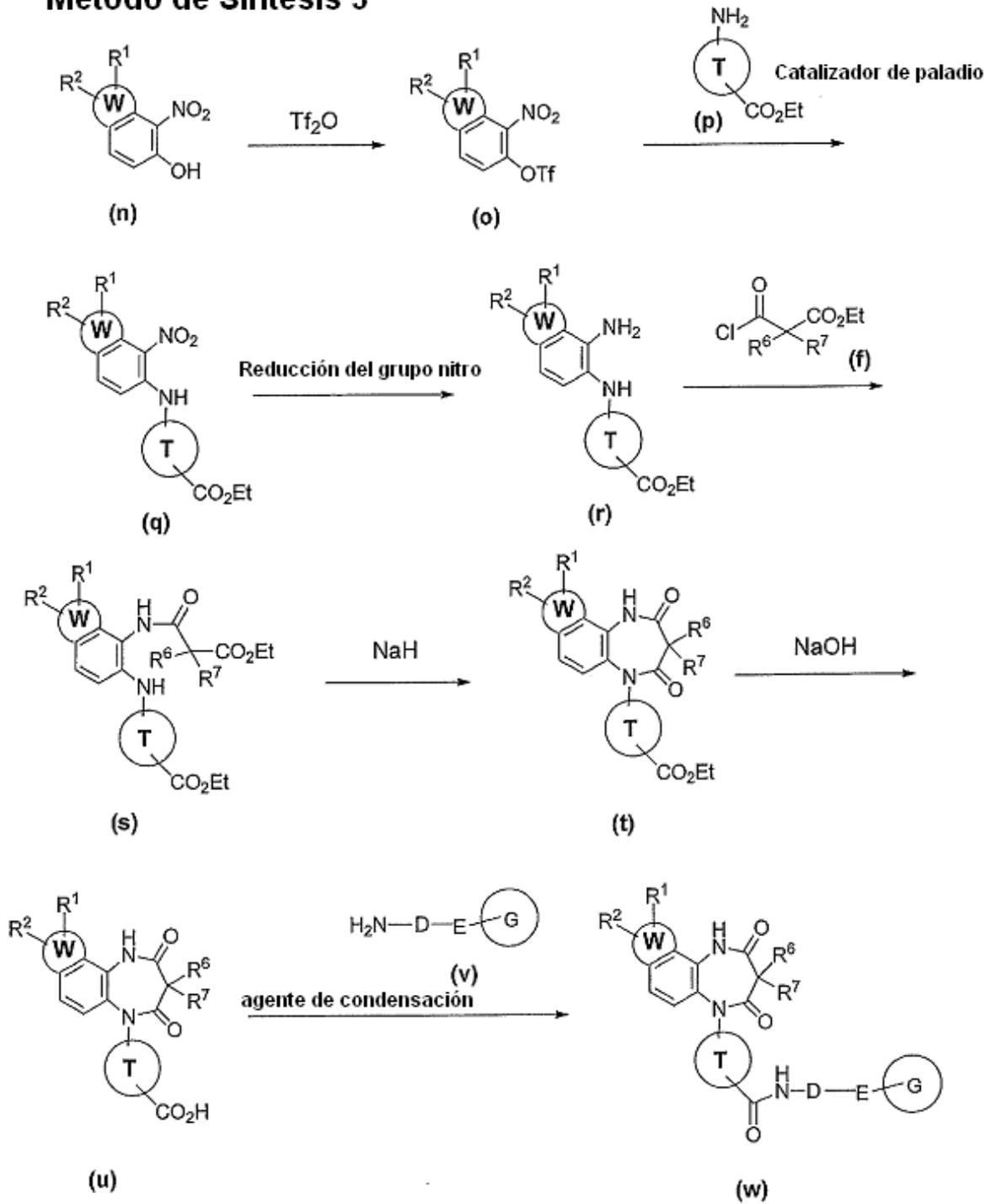
[Fórmula 15]

Método de Síntesis 2



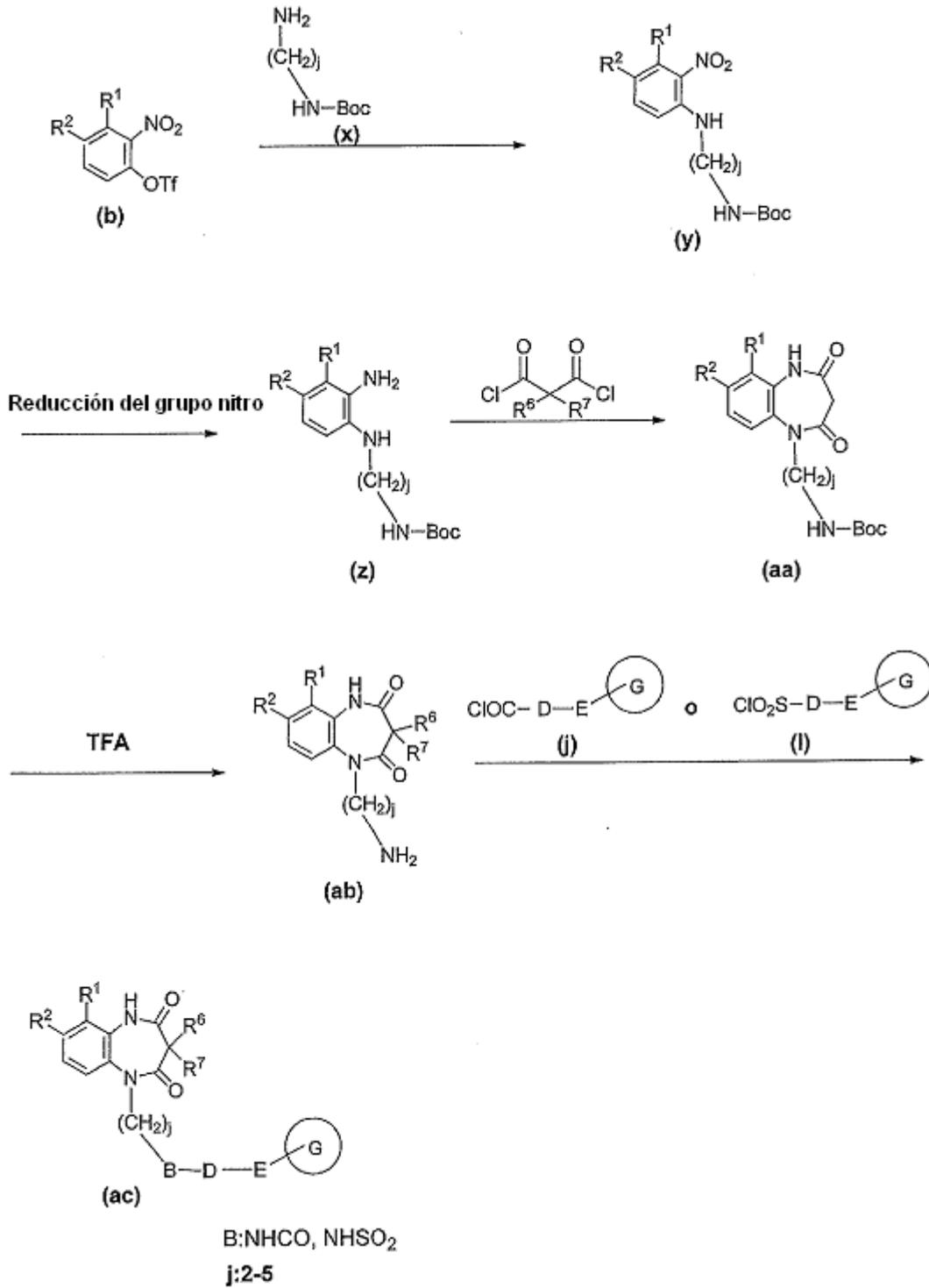
[Fórmula 16]

Método de Síntesis 3



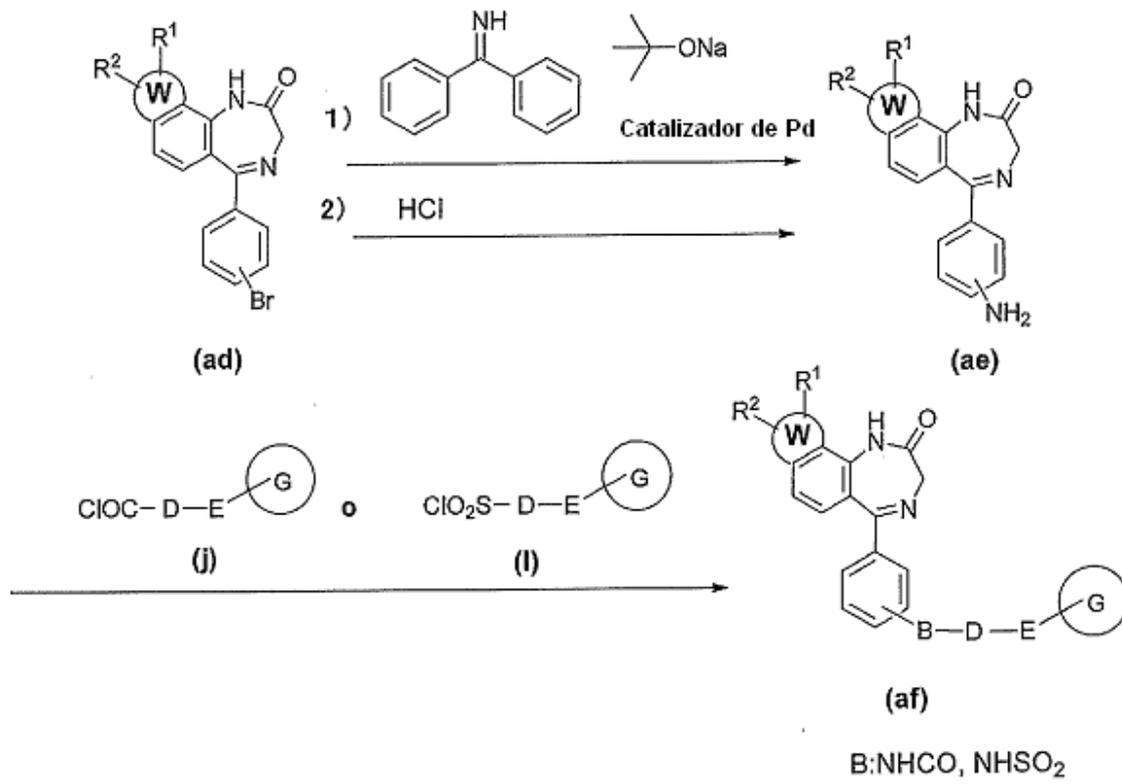
[Fórmula 17]

Método de Síntesis 4



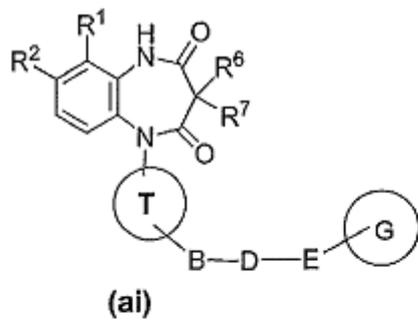
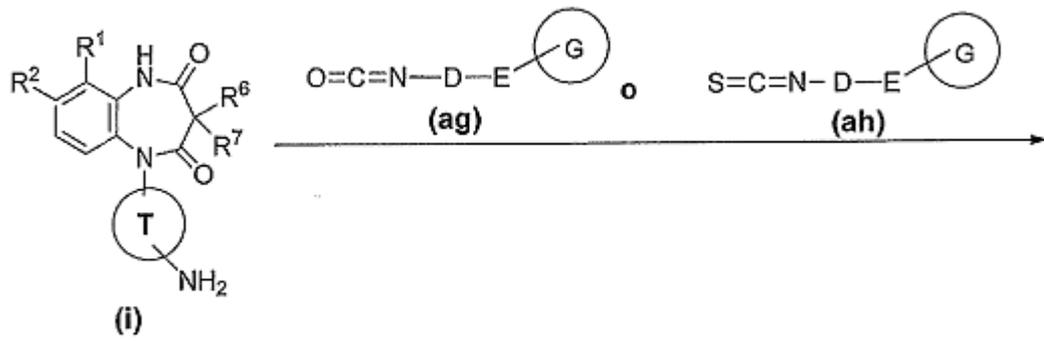
[Fórmula 18]

Método de Síntesis 5



[Fórmula 19]

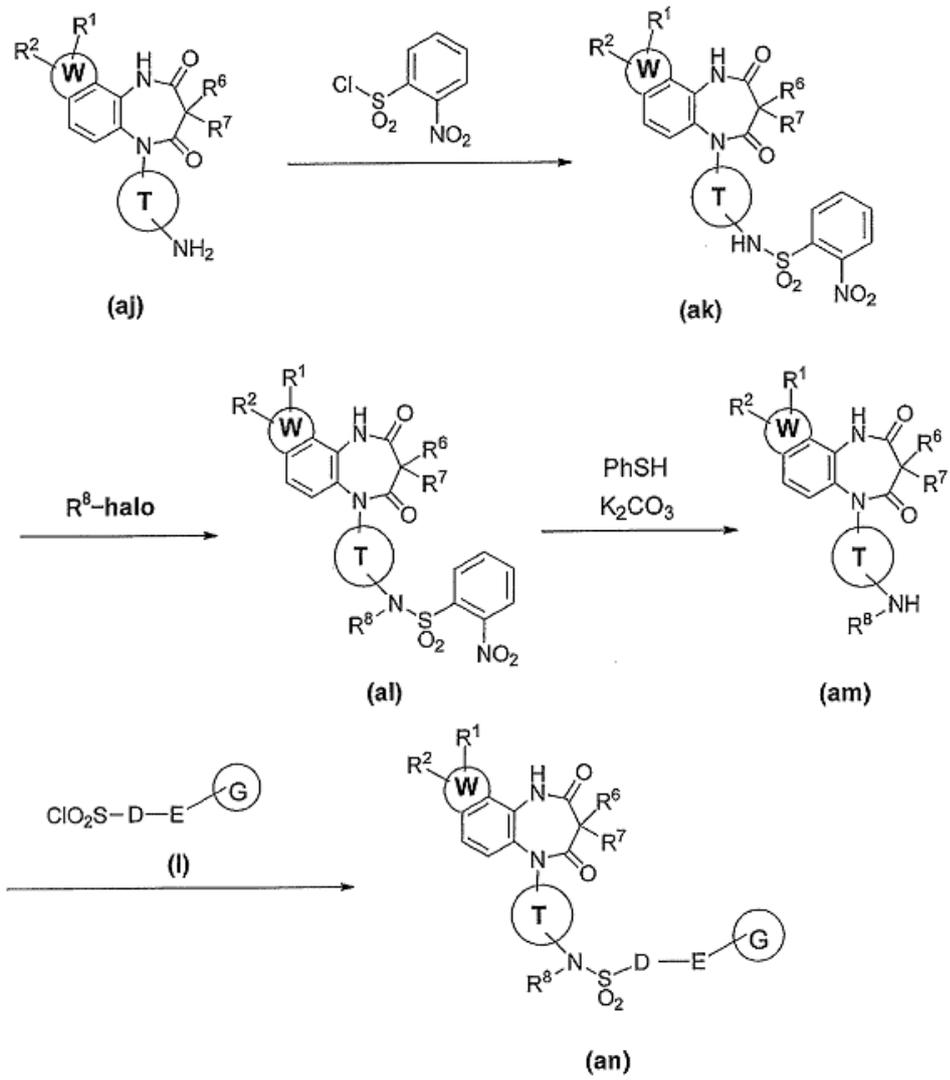
Método de Síntesis 6



B: NHCONH, NHCSNH

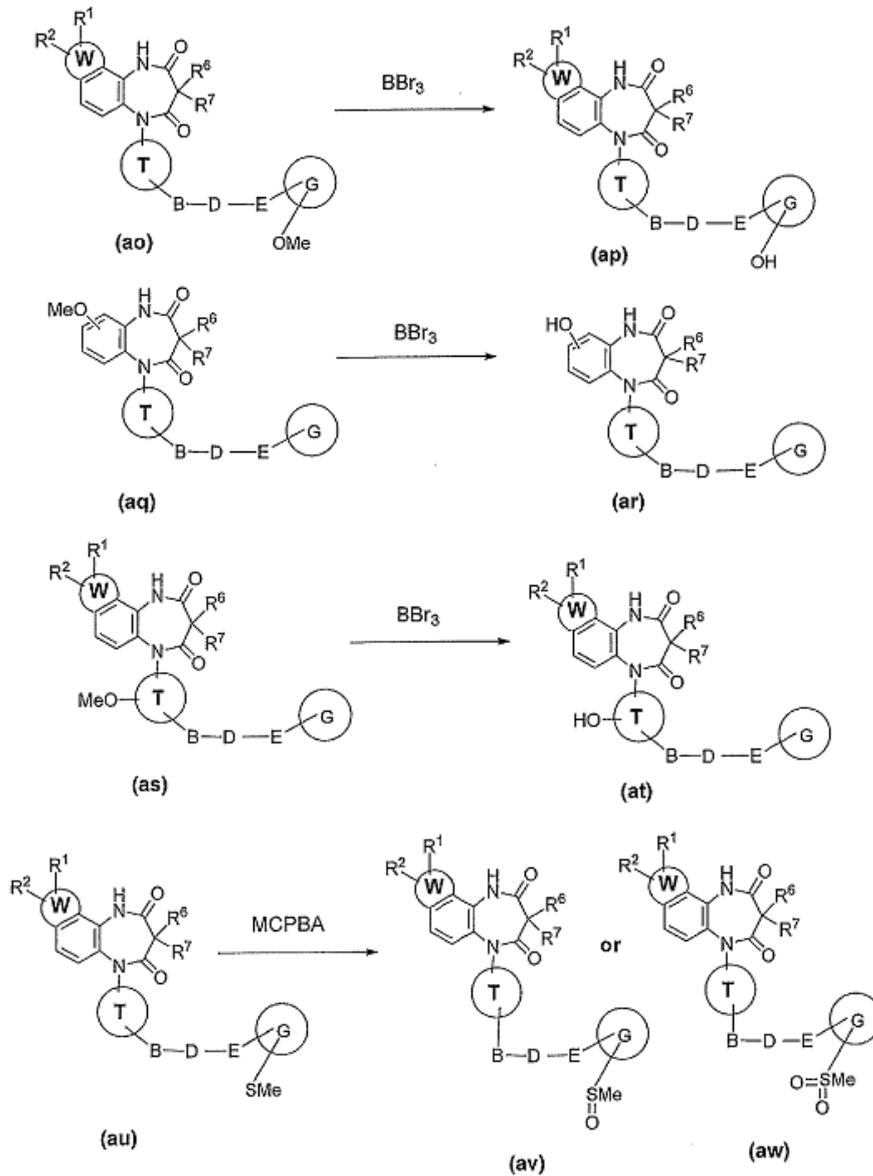
[Fórmula 20]

Método de Síntesis 7



[Fórmula 21]

Método de Síntesis 8

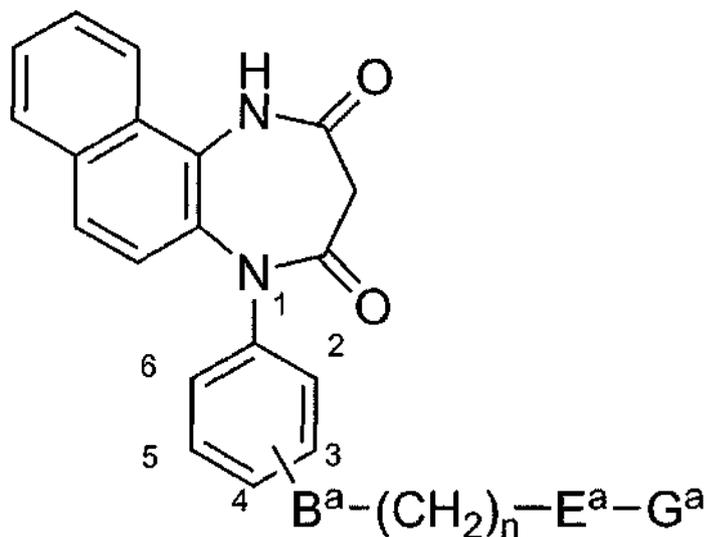


5 Los compuestos de la presente invención representados con las fórmulas generales (I) e (II) mencionadas anteriormente se pueden preparar haciendo referencia a los métodos de síntesis mencionados anteriormente y los ejemplos que se mencionan a continuación, así como los documentos de patente, referencias de la técnica anterior, mencionados anteriormente, y similares.

10 A continuación se mencionan ejemplos de compuestos habituales de la presente invención obtenidos como se ha descrito anteriormente.

Ejemplos de compuestos habituales (1)

[Fórmula 22]



5

(En la fórmula, B^a (posición de sustitución), n , E^a , y G^a son como se muestran en las Tablas 1 a 10).

[Tabla 1]

B^a (posición de sustitución)	n	E^a	G^a
NHCO (4)	0	Enlace atómico	Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-CF ₃)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(3-Br)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(4-CF ₃)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Me)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2,6-Me)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2,6-Cl)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(3-Cl)Fenilo
NHCO (4)	1	Enlace atómico	Fenilo
NHC(=S)NH (4)	0	Enlace atómico	Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2,3-OMe)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OMe)Fenilo
NHCO (4)	1	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2,3-Me)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2,5-Me)Fenilo

ES 2 626 036 T3

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl,5-Br)Fenilo

[Tabla 2]

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2,4-Cl)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2,3-OH)Fenilo
NHC(=O)NH (4)	0	Enlace atómico	Fenilo
NHCO (4)	1	Enlace atómico	(2,6-Cl)Fenilo
NHCO (4)	1	Enlace atómico	(2-OMe)Fenilo
NHCO (4)	1	Enlace atómico	(2-OH)Fenilo
NHC(=S)NH (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(3-CF ₃)Fenilo
NHCO (4)	1	Enlace atómico	(2-CF ₃)Fenilo
NHC(=O)NH (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl,3-OMe)Fenilo
NHCO (4)	2	Enlace atómico	Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	3-Indolilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl,3-OH)Fenilo
NHCO (4)	1	O	Fenilo

[Tabla 3]

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHCO (4)	1	Enlace atómico	(2-Cl,4-OMe)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(1-Me)Imidazol-2-ilo
NHCO (4)	1	Enlace atómico	(2,4-Cl)Fenilo
NHCO (4)	1	Enlace atómico	(2-Cl,4-OH)Fenilo
NHCO (4)	1	Enlace atómico	Piridin-3-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	Bencimidazol-2-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Br)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
NHCO (4)	1	Enlace atómico	(2-Me)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	Quinoxalin-2-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(5-Me)Tiofen-2-ilo
NHCO (3)	1	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2,4,6-Me)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Et)Fenilo
NHC(=S)NH (4)	0	Enlace atómico	(2-Me)Fenilo

[Tabla 4]

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(4-NMe ₂)Fenilo
NHCO (4)	1	0	(2,4-Cl)Fenilo
NHCO (4)	1	0	(2-Me)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Ac)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-tBu)Fenilo
NHCO (3)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(1-Me)Piperidin-4-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	Benzofuran-2-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(1-Me)Indol-3-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-alil)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-nPr)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-iPrO)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(3-Me)Tiofen-2-ilo
NHCO (4)	1	0	(2-Me,3-Cl)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-CF ₃ ,4-F)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OMe,4-F)Fenilo

[Tabla 5]

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH,4-F)Fenilo
NHCO (3)	1	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(3-NMe ₂)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OMe,4-I)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OMe,6-F)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH,4-I)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH,6-F)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-F)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-NMe ₂)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OMe,6-Me)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH,6-Me)Fenilo
NHCO (4)	2	Enlace atómico	(2-Me)Fenilo
CONH (4)	0	Enlace atómico	Fenilo
CONH (4)	1	Enlace atómico	Fenilo
NHCO (4)	2	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
CONH (4)	1	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo

[Tabla 6]

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
CONH (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(5-Br,2,3-metilendioxi)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OMe,6-Br)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH,6-Br)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OMe,6-Cl)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH,6-Cl)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH,6-OMe)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OMe,6-CF ₃)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH,6-CF ₃)Fenilo

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl,5-SMe)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-SMe)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(3-SMe)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OMe,6-Et)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(3-SO ₂ Me)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH,6-Et)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(3-S(=O)Me)Fenilo

[Tabla 7]

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl,5-S(=O)Me)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-S(=O)Me)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(3-Cl)Piridin-2-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OMe,3-Cl)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(3-Me)Piridin-2-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH,3-Cl)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(3-OH)Piridin-2-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(3-Vinil)Piridin-2-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Et)Piridin-2-ilo
NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(2-NO ₂)Fenilo
NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	Fenilo
NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(3-Br)Fenilo
NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(3-OMe)Fenilo
NHSO ₂ (3)	0	Enlace atómico	(2-NO ₂)Fenilo
NMeSO ₂ (3)	0	Enlace atómico	(2-NO ₂)Fenilo
NHSO ₂ (3)	0	Enlace atómico	Naftalen-2-ilo

[Tabla 8]

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHSO ₂ (3)	0	Enlace atómico	Naftalen-1-ilo

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	Ciclohexilo
NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	Piridin-3-ilo
NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(4-iPr)Fenilo
NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	Fenilo
NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	Tiofen-2-ilo
NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	Naftalen-2-ilo
NBnSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(2-NO ₂)Fenilo
NMeSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(3-Br)Fenilo
NMeSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(2-NO ₂)Fenilo
N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂ SO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(2-NO ₂)Fenilo
NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(3-Br)Fenilo
NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(2-CF ₃)Fenilo
NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-Br)Fenilo
NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-Me)Fenilo

[Tabla 9]

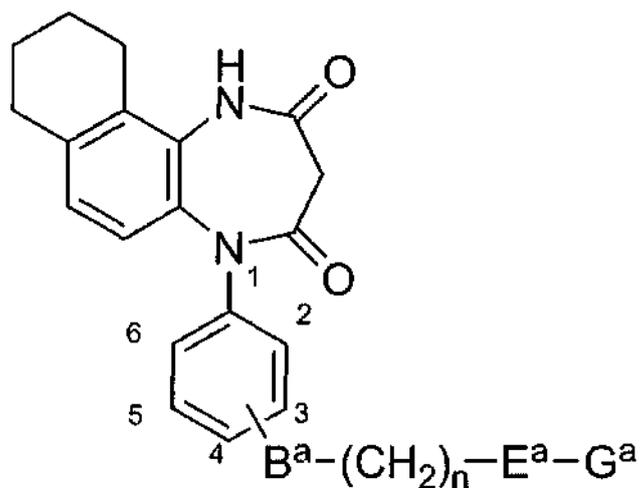
B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-NO ₂)Fenilo
NHSO ₂ (4)	2	Enlace atómico	Fenilo
NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(4-Cl)Fenilo
NMeSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-CF ₃)Fenilo
NMeSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-Et)Fenilo
NMeSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2,3-Me)Fenilo
NMeSO ₂ (4)	2	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
NMeSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-NO ₂)Fenilo
NMeSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-NH ₂)Fenilo
NMeSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-NMe ₂)Fenilo

[Tabla 10]

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHCO (4)	0	Enlace atómico	Piridin-4-ilo
NHCO (4)	1	O	Piridin-3-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	Piridin-3-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Me)Piridin-3-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl)Piridin-3-ilo
NHCO (4)	1	O	Piridin-2-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(4-CF ₃)Piridin-3-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-iPr)Fenilo

Ejemplos de compuestos habituales (2)

5 [Fórmula 23]

(En la fórmula, B^a (posición de sustitución), n, E^a, y G^a son como se muestran en las Tablas 11 y 12).

10

[Tabla 11]

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHCO (4)	0	Enlace atómico	Ciclohexilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(6-Me)Piridin-2-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Me)Piridin-3-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OMe,3-Me)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2,3-Cl)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH,3-Me)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHCO (4)	1	Enlace atómico	(1-Me)Pirrol-2-ilo
NHCO (4)	1	Enlace atómico	(2-tBu)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Isopropenil)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-iPr)Fenilo
NHCO (4)	1	Enlace atómico	Morfolin-2-ilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl)Piridin-2-ilo

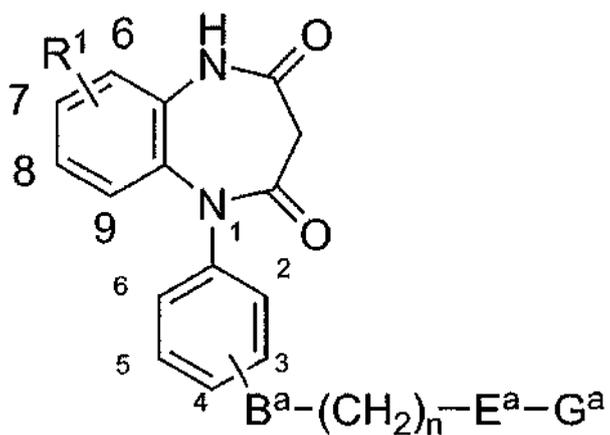
[Tabla 12]

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(2-NO ₂)Fenilo
NMeSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(2-NO ₂)Fenilo
SO ₂ NH (4)	0	Enlace atómico	Fenilo
OSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(3-Br)Fenilo
NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(3-Br)Fenilo
NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(3-OMe)Fenilo
NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2,3-Cl)Fenilo
NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2,6-Cl)Fenilo
NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
NMeSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo

Ejemplos de compuestos habituales (3)

5

[Fórmula 24]



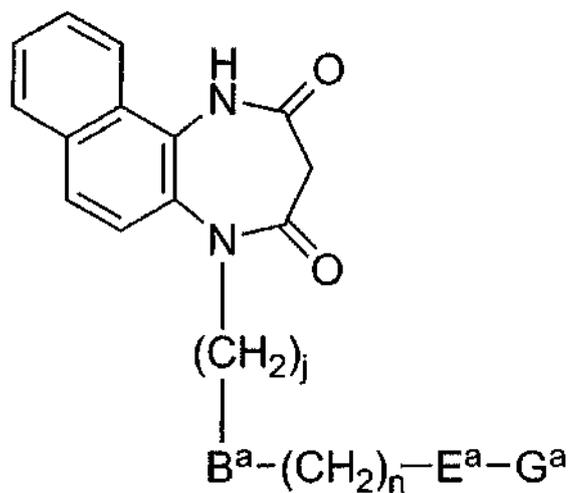
(En la fórmula, R¹, B^a (posición de sustitución), n, E^a, y G^a son como se muestran en la Tabla 13).

[Tabla 13]

R ¹	B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
7-OMe	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2,3-Me)Fenilo
7-OH	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2,3-Me)Fenilo
6-Me	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2,3-Me)Fenilo
6,7-Me	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
6-Et	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
7-Ph	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Isopropil)Fenilo
7-(Piridin-3ilo)	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Isopropil)Fenilo
7-(Piridin-2ilo)	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Isopropil)Fenilo
7-Cl	NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(2-Isopropil)Fenilo
7-Br	NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(2-Isopropil)Fenilo
7-CF ₃	NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(2-Isopropil)Fenilo
H	NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(2-Isopropil)Fenilo
6-Me,7-Br	NHSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(2-Isopropil)Fenilo
7-OMe	NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
7-OH	NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
6-Me	NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo

5 Ejemplos de compuestos habituales (4)

[Fórmula 25]



5 (En la fórmula, B^a (posición de sustitución), n, E^a, y G^a son como se muestran en la Tabla 14).

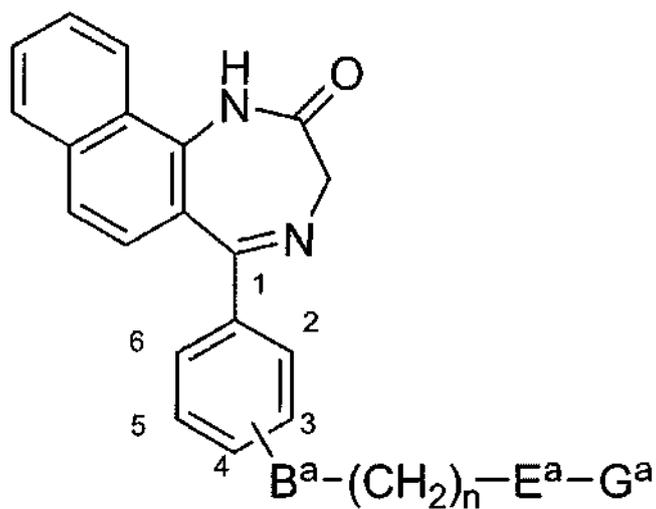
[Tabla 14]

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHCO	0	Enlace atómico	(2-Cl,3-OMe)Fenilo
NHCO	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
NHSO ₂	1	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
NHSO ₂	1	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo

Ejemplos de compuestos habituales (5)

10

[Fórmula 26]



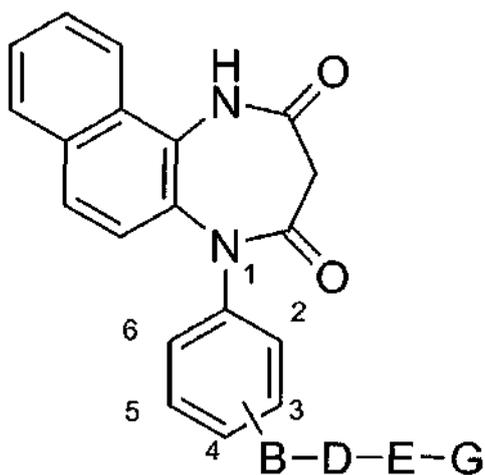
15 (En la fórmula, B^a (posición de sustitución), n, E^a, y G^a son como se muestran en la Tabla 15).

[Tabla 15]

B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl,3-OMe)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl,3-OH)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-tBu)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl,6-OMe)Fenilo
NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl,6-OH)Fenilo
NHSO ₂ (3)	0	Enlace atómico	Fenilo
NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo

Ejemplos de compuestos habituales (6)

5 [Fórmula 27]



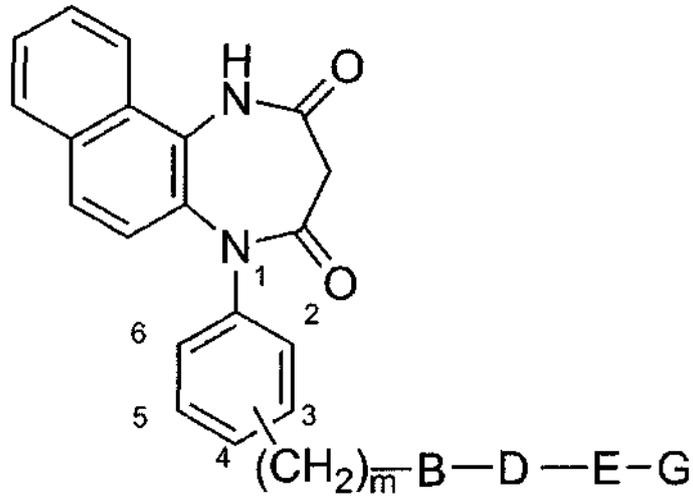
(En la fórmula, B (posición de sustitución), D, E, y G son como se muestran en la Tabla 16).

10

[Tabla 16]

B (posición de sustitución)	D	E	G
NHCO (4)	C(Me)H	Enlace atómico	Fenilo
NHCO (4)	C(Me) ₂	Enlace atómico	Fenilo
NHCO (4)	CH=CH	Enlace atómico	Fenilo
NHCO (4)	C(Me)H	O	Fenilo
NHCO (4)	C(Me) ₂	O	Fenilo
NHCO (4)	CH=CH	Enlace atómico	(2-Me)Fenilo
NHCO (4)	CH=CH	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo

Ejemplos de compuestos habituales (7)
[Fórmula 28]



5

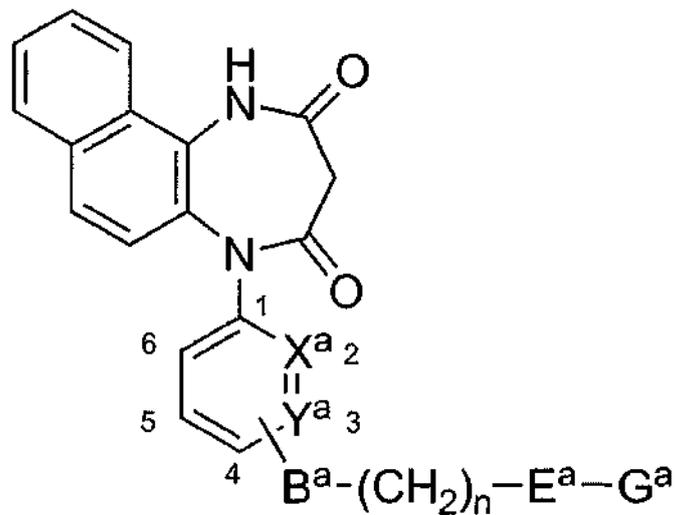
(En la fórmula, m (posición de sustitución), B, D, E, y G son como se muestran en la Tabla 17).

[Tabla 17]

m (posición de sustitución)	B	D	E	G
1 (4)	NHCO	Enlace atómico	Enlace atómico	Fenilo
1 (4)	NHCO	Enlace atómico	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
1 (4)	NHSO ₂	CH ₂	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo

10 Ejemplos de compuestos habituales (8)

[Fórmula 29]



15

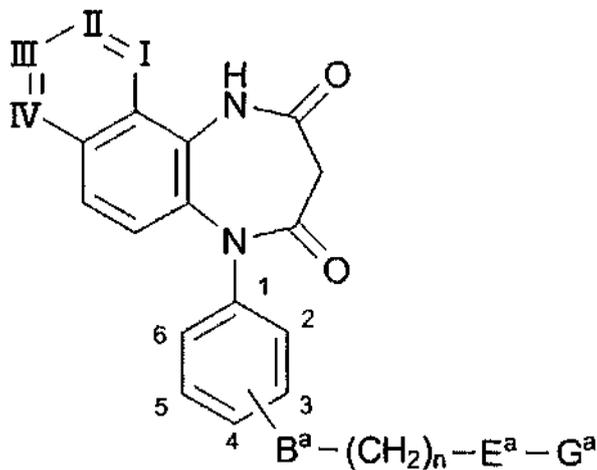
(En la fórmula, X^a, Y^a, B^a (posición de sustitución), n, E^a, y G^a son como se muestran Tabla 18).

[Tabla 18]

X ^a	Y ^a	B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
CH	C-F	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2,3-Me)Fenilo
CH	C-OH	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2,3-Me)Fenilo
CH	C-F	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
CH	N	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
CH	N	NHCO (4)	0	Enlace atómico	Fenilo
N	CH	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-DFenilo
CH	N	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
CH	N	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH)Fenilo
CH	N	NHC(=O)NH (4)	0	Enlace atómico	(2-OH)Fenilo
CH	N	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH,6-Me)Fenilo
CH	N	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH,6-Cl)Fenilo
CH	N	NHCO (3)	0	Enlace atómico	(2-OH,6-Cl)Fenilo
CH	N	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl)Piridin-2-ilo
CH	N	NHCO (4)	1	Enlace atómico	(2-Cl)Piridin-2-ilo
CH	N	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Me)Piridin-2-ilo
CH	C-OMe	NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
CH	C-OH	NHSO ₂ (4)	1	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo

Ejemplos de compuestos habituales (9)

5 [Fórmula 30]



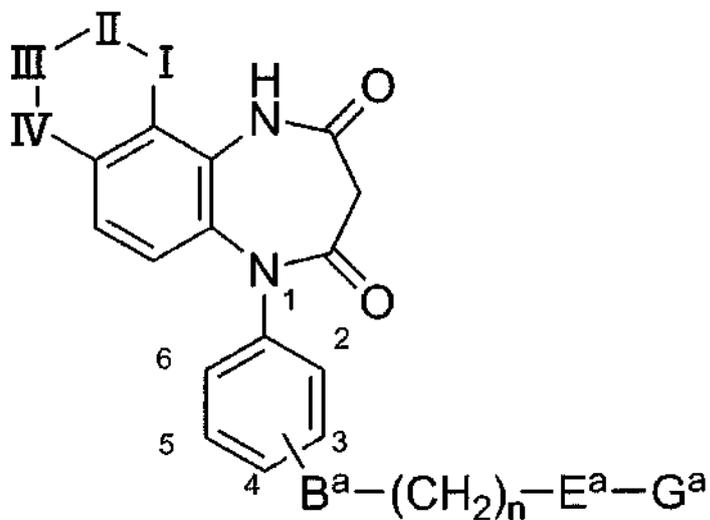
(En la fórmula, I=II-III=IV, B^a (posición de sustitución), n, E^a, y G^a son como se muestran Tabla 19).

[Tabla 19]

I=II-III=IV	B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
N=CH-CH=CH	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
CH=N-CH=CH	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
CH=CH-N=CH	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
CH=CH-CH=N	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
N=CH-CH=CH	NHCO (4)	1	O	Fenilo
N=CH-CH=CH	NHCO (3)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
N=CH-CH=CH	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
N=CH-CH=CH	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH)Fenilo
N=CH-CH=CH	NHC(=O)NH (4)	0	Enlace atómico	(2-OH)Fenilo
N=CH-CH=CH	NHCO (4)	1	O	(2-OH,6-Me)Fenilo
N=CH-CH=CH	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH,6-Cl)Fenilo
N=CH-CH=CH	NHCO (3)	0	Enlace atómico	(2-OH,6-Cl)Fenilo
N=CH-CH=CH	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl)Piridin-2-ilo
N=CH-CH=CH	NHCO (4)	1	Enlace atómico	(2-Cl)Piridin-2-ilo
N=CH-CH=CH	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Me)Piridin-2-ilo
CH=CH-N=CH	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl)Piridin-3-ilo

5 Ejemplos de compuestos habituales (10)

[Fórmula 31]



5 (En la fórmula, I=II-III=IV; B^a (posición de sustitución), n, E^a, y G^a son como se muestran en la Tabla 20).

[Tabla 20]

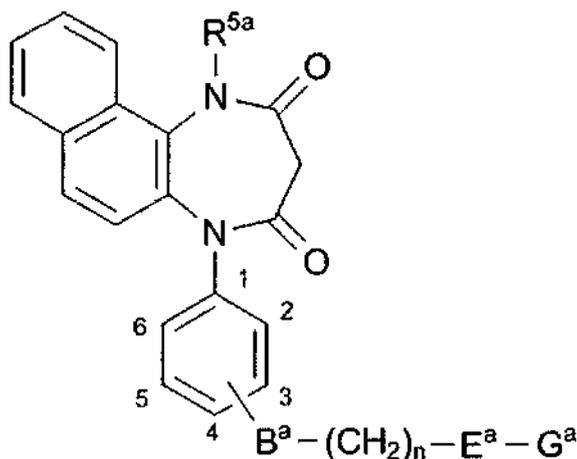
I=II-III=IV	B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
CH ₂ -NH-CH ₂ -CH ₂	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO (4)	1	O	Fenilo
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO (3)	0	Enlace atómico	(2-I)Fenilo
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl)Fenilo
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl)Piridin-3-il
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH)Fenilo
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHC(=O)NH (4)	0	Enlace atómico	(2-OH)Fenilo
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO (4)	1	O	(2-OH,6-Me)Fenilo
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-OH,6-Cl)Fenilo
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO (3)	0	Enlace atómico	(2-OH,6-Cl)Fenilo
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl)Piridin-2-ilo
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO (4)	1	Enlace atómico	(2-Cl)Piridin-2-ilo
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Me)Piridin-2-ilo

I=II-III=IV	B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
CH ₂ -CH ₂ -NH-CH ₂	NHCO (4)	0	Enlace atómico	(2-Cl)Piridin-3-ilo

Ejemplos de compuestos habituales (11)

[Fórmula 32]

5



(En la fórmula, R^{5a}, B^a (posición de sustitución), n, E^a, y G^a son como se muestran Tabla 21).

10

[Tabla 21]

R ^{5a}	B ^a (posición de sustitución)	n	E ^a	G ^a
Bn	NBnSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(2-NO ₂)Fenilo
Me	NBnSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(2-NO ₂)Fenilo
Et	NBnSO ₂ (4)	0	Enlace atómico	(2-NO ₂)Fenilo

En lo sucesivo en el presente documento, se describirán las eficaces farmacológicas de los compuestos de la presente invención.

15 La actividad antagonista del receptor P2X4 de los compuestos de la presente invención se midió como sigue a continuación.

El receptor de ATP (P2X4 humano) se introdujo en las células 1321N1, y las células se usaron como un sistema de expresión de receptor de ATP estable. Las células 1321N1 que expresan P2X4 se inocularon en una placa de 96 pocillos, se cultivaron en las condiciones de 37 °C y CO₂ al 5 % durante 24 horas, y se usaron para la medición de calcio. Fura-2 AM, que es un indicador fluorescente de calcio, se disolvió en un fluido extracelular para formación de imágenes de calcio, y las células inoculadas se trataron con la solución, y se dejaron en reposo a temperatura ambiente durante 45 minutos con el fin de que Fura-2 AM se incorporará en las células. Para la medición se usó un lector de microplacas, FLUOstar Optima (BMG Labtech). La luz emitida desde una lámpara de xenón se pasó a través de filtros de 340 nm y 380 nm, respectivamente, y se irradió sobre las células, se midieron las fluorescencias de 510 nm, F340 y F380, emitidas desde las células, y el cambio de la proporción F340/F380 se usó como un índice de cambio del nivel de calcio intracelular. La medición se realizó añadiendo ATP a cada tufillo a una concentración final de 1 μM, y observando la respuesta del Ca²⁺ inducida por ATP en el tiempo. En la medición, un tratamiento con una sustancia de ensayo se realizó 15 minutos antes de la adición de ATP, y la actividad de inhibición de la sustancia de ensayo se calculó mediante comparación del resultado con el resultado obtenido en ausencia de la sustancia de ensayo.

Como se puede observar claramente a partir de los resultados para los compuestos de los Ejemplos 215 y 216, los

compuestos de la presente invención mostraban una actividad antagonista del receptor P2X4 superior (Tablas 22 y 23).

5 Como se puede observar claramente a partir del resultado para el compuesto del Ejemplo 217, el compuesto de la presente invención mostraba una actividad analgésica superior.

10 Por lo tanto, los derivados de diazepam representados con las fórmulas generales (I) y (II) mencionadas anteriormente, y sales farmacológicamente aceptables de los mismos tienen una actividad antagonista del receptor P2X4, y en consecuencia, se considera que son útiles como agentes profilácticos o terapéuticos para dolores como dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, y dolor neurogénico. De forma más específica, son útiles como agentes profilácticos y terapéuticos para dolores que acompañan a diversos cánceres, dolores que acompañan a daño nervioso diabético, dolores que acompañan a enfermedades virales tales como herpes, artrosis deformante, y similares. El agente profiláctico o terapéutico de la presente invención se usa, si para necesario, junto con otros medicamentos, y se puede usar junto con, por ejemplo, analgésicos opioides (morfina, fentanilo), bloqueadores de canales de sodio (Novocaina, lidocaína), AINEs (aspirina, ibuprofeno), y similares. Además, cuando se usa para dolor por cáncer, se puede usar junto con, por ejemplo, agentes anticáncer tales como agentes quimioterapéuticos anticáncer.

20 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un ser humano mediante un método de administración apropiado, tal como administración oral o administración parenteral.

25 Para fabricar las preparaciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención, se pueden preparar formas de dosificación tales como comprimidos, gránulos, polvos, cápsulas, suspensiones, inyecciones y supositorios con los métodos usados normalmente en el campo de la fabricación farmacéutica.

30 Para la fabricación de las preparaciones de este tipo, en el caso de comprimidos, por ejemplo, se usan excipientes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, lubricantes, colorantes, habituales, y similares. Los ejemplos de excipiente incluyen lactosa, D-manitol, celulosa cristalina, glucosa, y similares, los ejemplos de agente disgregante incluyen almidón, carboximetilcelulosa cálcica (CMC-Ca), y similares, los ejemplos de agente lubricante incluyen estearato de magnesio, talco, y similares y los ejemplos de agente aglutinante incluyen hidroxipropilcelulosa (HPC), gelatina, polivinilpirrolidona (PVP), y similares. Para la preparación de inyección, se usa en disolventes, estabilizantes, adyuvantes de disolución, agentes de suspensión, agentes emulgentes, agentes calmantes, agentes de tamponamiento, conservantes y similares.

35 Al igual que para la dosis de administración, los compuestos de la presente invención como principio activo se pueden administrar normalmente a un adulto en una dosis diaria de aproximadamente 0,01 a 100 mg en el caso de inyección, o una dosis diaria de 1 a 2000 mg en el caso de administración oral, pero la dosis se puede aumentar o disminuir dependiendo de la edad, síntomas, y similares.

40 En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se explicará con más detalle con referencia a los ejemplos. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos ejemplos.

Ejemplo 1

45 5-(4-Benzoilaminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

(1) 4-(1-nitro-2-naftilamino)fenilcarbamato de terc-butilo

50 Se mezclaron trifluorometanosulfonato de 1-nitro-2-naftilo (20,26 g, 63,07 mmol), 4-aminofenilcarbamato de terc-butilo (13,13 g, 63,07 mmol), trifenilfosfina (1,65 g, 6,31 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,64 g, 3,15 mmol), carbonato potásico (8,72 g, 63,07 mmol) y tolueno seco (600 ml), y la mezcla se calentó a reflujo mediante calentamiento durante 6 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de dejar que la mezcla de reacción se enfriara, el material insoluble se separó por filtración, y se retiró mediante lavado con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1), y a continuación se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título (18,67 g, rendimiento de un 78 %) en forma de cristales de color amarillo.

60 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,54 (9H, s), 6,53 (1H, s), 7,21 (2H, d, J = 9 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7 Hz), 7,44 (2H, d, J = 9 Hz), 7,62 (1H, dt, J = 1 Hz, 9 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9 Hz), 8,61 (1H, d, J = 9 Hz), 9,67 (1H, s).

(2) 4-(1-amino-2-naftilamino)fenilcarbamato de terc-butilo

65 El 4-(1-nitro-2-naftilamino)fenilcarbamato de terc-butilo (18,67 g, 49,21 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (180 ml) y metanol (180 ml), la mezcla se añadió con óxido de platino (360 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración, a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se lavó con metanol para dar el compuesto del título (15,67 g, rendimiento de un 91 %) en forma de cristales de color blanquecino.

- 5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,45 (9H, s), 5,25 (2H, s a), 6,62 (2H, d, J = 9 Hz), 7,0-7,3 (5H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,72 (1H, d, J = 8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8 Hz), 8,90 (1H, s a).

(3) 5-(4-Aminofenil-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

- 10 El 4-(1-amino-2-naftilamino)fenilcarbamato de terc-butilo (3,00 g, 8,58 mmol) e hidrogenocarbonato sódico (2,16 g, 25,7 mmol) se suspendieron en cloroformo (60 ml), y la suspensión se añadió gota a gota con cloruro de etil malonilo (1,22 ml 9,5 mmol) durante 1 minuto con agitación bajo enfriamiento con hielo. Esta mezcla de reacción se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo, y a continuación se añadió con agua, la mezcla se agitó durante 10 minutos, y la fase de cloroformo se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un producto en bruto de 3-[[2-[[4-[(terc-butoxicarbonil)amino]fenil]amino]-1-naftil]amino]-3-oxopropionato de etilo (4 g) en forma de cristales de color marrón.

- 20 Este producto en bruto (4 g) se disolvió en tetrahidrofurano seco (172 ml), la solución se añadió con hidruro sódico al 60 % (1,72 g, 42,9 mmol) durante 1 minuto con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos, y a continuación a temperatura ambiente durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se añadió con cloruro de amonio acuoso saturado con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener un producto en bruto de 5-(4-terc-butoxicarbonilaminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (4 g) en forma de cristales de color marrón pálido.

- 25 Este producto en bruto (4 g) se suspendió en diclorometano (176 ml), la suspensión se añadió gota a gota con ácido trifluoroacético (13,1 ml 176 ml) durante 10 minutos con agitación bajo enfriamiento con hielo, y a continuación la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora, y a continuación a temperatura ambiente durante 16 horas. El disolvente se evaporó a temperatura ambiente, el residuo se añadió con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado and acetato de etilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los cristales precipitados se retiraron por filtración, y se lavaron con agua y a continuación con acetato de etilo para dar el compuesto del título (1,23 g, rendimiento de un 45 %) en forma de cristales de color marrón.
- 30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,10 (1H, d, J = 12 Hz), 3,61 (1H, d, J = 12 Hz), 5,26 (2H, s), 6,58 (2H, d, J = 9 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 9 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8 Hz), 10,80 (1H, s).

(4) 5-(4-Benzoilaminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

- 40 Se mezclaron 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol), piridina seca (3 ml), y cloruro de benzoilo (35 µl, 0,3 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se añadió con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, la mezcla se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 1/10) para dar el compuesto del título (36 mg, rendimiento de un 91 %) en forma de un polvo de color blanco.

45 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,7 (6H, m), 7,85 (2H, d, J = 9 Hz), 7,9-8,0 (3H, m), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,38 (1H, s), 10,90 (1H, s).

50 **Ejemplo 2**

5-[4-[(2-(Trifluorometil)benzoil]aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

- 55 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (16 mg, 0,050 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-(trifluorometil)benzoilo (16 mg, 0,077 mmol), el compuesto del título (20 mg, rendimiento de un 81 %) se obtuvo en forma de cristales de color blanquecino de la misma manera que los del Ejemplo 1, (4).

- 60 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,57 (1H, d, J = 11 Hz), 3,60 (1H, d, J = 11 Hz), 7,06 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,4 (2H, m), 7,5-7,8 (10H, m), 7,87 (1H, d, J = 9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8 Hz), 8,61 (1H, s).

Ejemplo 3

5-[4-(3-Bromobenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

- 65 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (16 mg, 0,050 mmol) obtenida en el

Ejemplo 1, (3), y cloruro de 3-bromobenzoílo (17 mg, 0,077 mmol), el compuesto del título (15 mg, rendimiento de un 60 %) se obtuvo en forma de cristales de color blanquecino de la misma manera que los del Ejemplo 1, (4).

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,61 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 8 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8 Hz), 7,38 (1H, t, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (6H, m), 7,79 (1H, d, J = 8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 7,93 (1H, s), 8,01 (1H, br t, J = 1 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9 Hz), 8,30 (1H, s a).

Ejemplo 4

10 5-[4-[4-(Trifluorometil)benzoil]aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

15 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (16 mg, 0,050 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 4-(trifluorometil)benzoílo (16 mg, 0,077 mmol), el compuesto del título (10 mg, rendimiento de un 41 %) se obtuvo en forma de cristales de color blanco de la misma manera que los del Ejemplo 1, (4).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9 Hz), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9 Hz), 7,85 (2H, d, J = 9 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8 Hz), 8,15 (2H, d, J = 9 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 10,58 (1H, s), 10,88 (1H, s a).

Ejemplo 5

25 5-[4-(2-Metilbenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (16 mg, 0,050 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-metilbenzoílo (16 mg, 0,100 mmol), el compuesto del título (13 mg, rendimiento de un 59 %) se obtuvo en forma de cristales de color blanquecino de la misma manera que los del Ejemplo 1, (4).

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,94 (3H, s), 3,60 (2H, s), 7,06 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,3 (3H, m), 7,36 (1H, t, J = 7 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7 Hz), 7,6-7,8 (6H, m), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8 Hz), 8,52 (1H, s).

Ejemplo 6

35 5-[4-(2,6-Dimetilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2,6-dimetilbenzoílo (0,143 mmol), el compuesto del título (12 mg, rendimiento de un 18 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

40 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,34 (6H, s), 3,55 (1H, d, J = 12 Hz), 3,59 (1H, d, J = 12 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 9 Hz), 7,16 (1H, t, J = 7 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,5-7,8 (6H, m), 7,85 (1H, d, J = 8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 9 Hz), 9,23 (1H, s).

Ejemplo 7

45 5-[4-(2,6-Diclorobenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (20 mg, 0,063 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2,6-diclorobenzoílo (20 mg, 0,095 mmol), el compuesto del título (20 mg, rendimiento de un 64 %) se obtuvo en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

50 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,56 (1H, d, J = 12 Hz), 3,59 (1H, d, J = 12 Hz), 5,9-6,1 (1H, a), 7,06 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,4 (5H, m), 7,5-7,7 (5H, m), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8 Hz), 8,57 (1H, s),

Ejemplo 8

55 5-[4-(3-Clorobenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (20 mg, 0,063 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 3-clorobenzoílo (17 mg, 0,095 mmol), el compuesto del título (15 mg, rendimiento de un 52 %) se obtuvo en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

60 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (4H, m), 7,84 (2H, d, J = 8 Hz), 7,91 (2H, d, J = 9 Hz), 8,00 (1H, s), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,46 (1H, s), 10,89 (1H, s a).

65

Ejemplo 9**5-[4-(2-Fenilacetilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

5 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de fenilacetilo (40 μ l, 0,303 mmol), el compuesto del título (15 mg, rendimiento de un 36 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 3,14 (1H, d, J = 12 Hz), 3,65 (2H, s), 3,68 (1H, d, J = 12 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,4 (6H, m), 7,5-7,7 (4H, m), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,31 (1H, s), 10,87 (1H, s).

Ejemplo 10**1-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-3-feniltiurea**

15 La 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (190 mg, 0,6 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), isotiocianato de fenilo (243 mg, 1,8 mmol) y tetrahidrofurano (76 ml) se mezclaron, y la mezcla se calentó a reflujo mediante calentamiento durante 24 horas. Después de la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, el material insoluble se retiró por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 1/50) para obtener el compuesto del título (114 mg, rendimiento de un 42 %) en forma de cristales de color ligeramente amarillo.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,78 (1H, d, J = 12 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,2 (3H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,5-7,7 (5H, m), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 9,89 (2H, s), 10,90 (1H, s).

Ejemplo 11**5-[4-(2,3-Dimetoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

30 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (100 mg, 0,315 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2,3-dimetoxibenzoilo (0,473 mmol), el compuesto del título (83 mg, rendimiento de un 55 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3,62 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,0-7,2 (2H, m), 7,21 (1H, t, J = 8 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,5-7,6 (2H, m), 7,69 (1H, t, J = 7 Hz), 7,7-7,8 (3H, m), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8 Hz), 9,17 (1H, s a), 10,10 (1H, s a).

Ejemplo 12**5-[4-(2-Metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

45 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (100 mg, 0,315 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-metoxibenzoilo (63 μ l, 0,473 mmol), el compuesto del título (65 mg, rendimiento de un 46 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

50 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3,61 (2H, s), 4,05 (3H, s), 7,02 (1H, d, J = 8 Hz), 7,05 (1H, d, J = 9 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9 Hz), 7,4-7,5 (1H, m), 7,5-7,6 (2H, m), 7,6-7,8 (3H, m), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 9,1-9,3 (1H, m), 9,85 (1H, s a).

Ejemplo 13**5-[4-[(2-Clorofenilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

55 El ácido 2-clorofenilacético (51 mg, 0,3 mmol) se disolvió en acetato de etilo (1,5 ml), la solución se añadió con cloruro de tionilo (26 μ l, 0,36 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo con calentamiento durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar cloruro de 2-clorofenilacetilo. Usando este compuesto y la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (190 mg, 0,6 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), el compuesto del título (10 mg, rendimiento de un 11 %) se obtuvo en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

60 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 3,14 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 3,85 (2H, s), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8 Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,5-7,7 (5H, m), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,36 (1H, s), 10,88 (1H, s).

65

Ejemplo 14**5-[4-(2,3-Dimetilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

5 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2,3-dimetilbenzoilo (0,143 mmol), el compuesto del título (4,5 mg, rendimiento de un 11 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,31 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,58 (2H, s), 7,06 (1H, d, J = 9 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7 Hz), 7,2-7,3 (4H, m), 7,42 (1H, s a), 7,5-7,7 (5H, m), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8 Hz), 8,23 (1H, s a).

Ejemplo 15**5-[4-(2,5-Dimetilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

15 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2,5-dimetilbenzoilo (0,143 mmol), el compuesto del título (14 mg, rendimiento de un 33 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,33 (3H, s), 2,42 (3H, s), 3,59 (2H, s), 7,05 (1H, d, J = 9 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8 Hz), 7,2-7,3 (3H, m), 7,5-7,8 (6H, m), 7,85 (1H, d, J = 8 Hz), 8,13 (1H, d, J = 9 Hz), 9,00 (1H, s a).

Ejemplo 16**5-[4-(5-Bromo-2-clorobenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

25 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (20 mg, 0,063 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 5-bromo-2-clorobenzoilo (0,0945 mmol), el compuesto del título (8 mg, rendimiento de un 24 %) se obtuvo en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,61 (2H, s), 7,05 (1H, d, J = 9 Hz), 7,28 (1H, d, J = 9 Hz), 7,33 (1H, d, J = 9 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 2 Hz, 9 Hz), 7,6-7,8 (6H, m), 7,8-7,9 (3H, m), 8,04 (1H, d, J = 9 Hz), 8,11 (1H, s).

Ejemplo 17**5-[4-(2,4-Diclorobenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

35 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (25 mg, 0,078 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2,4-diclorobenzoilo (25 mg, 0,118 mmol), el compuesto del título (20 mg, rendimiento de un 52 %) se obtuvo en forma de cristales de color blanco de la misma manera que los del Ejemplo 1, (4).

40 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,60 (2H, s), 7,00 (1H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 2 Hz), 7,5-7,8 (6H, m), 7,87 (1H, d, J = 8 Hz), 7,99 (1H, s), 8,06 (1H, d, J = 8 Hz), 8,31 (1H, s a).

45

Ejemplo 18**5-[4-(2-Hidroxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

50 La 5-[4-(2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (56 mg, 0,124 mmol) obtenida en el Ejemplo 12 se disolvió en diclorometano (1,2 ml), la solución se añadió con una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (0,37 ml 0,37 mmol) en un baño de hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con amoníaco acuoso al 25 %, y la mezcla se extrajo con cloroformo. A continuación, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1) para dar el compuesto del título (39 mg, rendimiento de un 72 %).

60 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz), 7,39 (1H, t, J = 8 Hz), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9 Hz), 7,78 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (2H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,89 (2H, s a).

Ejemplo 19**5-[4-(2,3-Dihidroxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

65 Usando la 5-[4-(2,3-dimetoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (71 mg, 0,147 mmol)

obtenida en el Ejemplo 11, el compuesto del título (4,9 mg, rendimiento de un 7 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 6,6-6,8 (1H, m), 6,9-7,0 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz), 7,39 (1H, d, J = 9 Hz), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9 Hz), 7,76 (2H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,89 (1H, s).

Ejemplo 20

10 1-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-3-fenilurea

15 Una suspensión de 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,10 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se añadió con isocianato de fenilo (27 µl, 0,25 mmol), la mezcla se calentó a reflujo mediante calentamiento a 65 °C durante 4 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 50/1) para obtener el compuesto del título (9 mg, rendimiento de un 21 %) en forma de un polvo de color blanco.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 6,97 (1H, t, J = 8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz), 7,28 (2H, t, J = 8 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8 Hz), 7,52 (2H, d, J = 9 Hz), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 8,68 (1H, s), 8,81 (1H, s), 10,86 (1H, s).

Ejemplo 21

25 5-[4-[(2,6-Diclorofenilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

30 El ácido 2,6-diclorofenilacético (62 mg, 0,3 mmol) se trató con cloruro de tionilo de la misma manera que para el Ejemplo 13, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (63 mg, 0,2 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), el compuesto del título (32 mg, rendimiento de un 32 %) se obtuvo en forma de cristales de color marrón pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 4,07 (2H, s), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8 Hz), 7,34 (1H, t, J = 8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (5H, m), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,45 (1H, s), 10,88 (1H, s).

Ejemplo 22

40 5-[4-[(2-Metoxifenilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

45 El ácido 2-metoxifenilacético (75 mg, 0,45 mmol) se trató con cloruro de tionilo de la misma manera que para el Ejemplo 13, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (95 mg, 0,3 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), el compuesto del título (83 mg, rendimiento de un 60 %) se obtuvo en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

50 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,14 (1H, d, J = 12 Hz), 3,64 (2H, s), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 3,77 (3H, s), 6,90 (1H, t, J = 7 Hz), 6,9-7,0 (2H, m), 7,15 (2H, d, J = 8 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,6-7,7 (4H, m), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,17 (1H, s), 10,86 (1H, s).

Ejemplo 23

55 5-[4-[(2-Hidroxifenilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

60 La 5-[4-[(2-metoxifenilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (50 mg, 0,11 mmol) obtenida en el Ejemplo 22 se disolvió en diclorometano seco (20 ml), la solución se añadió con una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano (0,22 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se evaporó, el residuo se añadió con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (14 mg, rendimiento de un 28 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

65 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,14 (1H, d, J = 12 Hz), 3,61 (2H, s), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 6,7-6,9 (2H, m), 6,9-7,2 (3H, m), 7,16 (2H, d, J = 7 Hz), 7,4-7,7 (3H, m), 7,67 (2H, d, J = 7 Hz), 7,91 (1H, d, J = 7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 9,48 (1H, s), 10,19 (1H, s), 10,88 (1H, s).

Ejemplo 24

1-(2-Clorofenil)-3-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]tiourea

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (190 mg, 0,60 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), e isotiocianato de 2-clorofenilo (196 μ l, 1,50 mmol), el compuesto del título (127 mg, rendimiento de un 44 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 20.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3,61 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,19 (1H, t, J = 8 Hz), 7,2-7,4 (3H, m), 7,4-7,5 (3H, m), 7,5-7,7 (2H, m), 7,69 (1H, t, J = 8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 7,9-8,0 (2H, m), 8,08 (1H, s a), 8,12 (1H, d, J = 9 Hz), 8,89 (1H, s a).

Ejemplo 25**5-[4-[3-(Trifluorometil)benzoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 3-(trifluorometil)benzoilo (17 μ l, 0,114 mmol), el compuesto del título (6 mg, rendimiento de un 13 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3,58 (1H, d, J = 12 Hz), 3,61 (1H, d, J = 12 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (6H, m), 7,79 (1H, d, J = 8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8 Hz), 8,10 (2H, t, J = 8 Hz), 8,18 (1H, s), 8,40 (1H, s a), 8,86 (1H, s a).

Ejemplo 26**5-[4-[2-(2-Trifluorometil)fenil]acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-(trifluorometil)fenilacetilo (29 μ l, 0,143 mmol), el compuesto del título (6 mg, rendimiento de un 13 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3,58 (2H, s), 3,89 (2H, s), 6,99 (1H, d, J = 9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8 Hz), 7,30 (1H, s a), 7,4-7,6 (7H, m), 7,66 (1H, d, J = 8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 8,06 (1H, t, J = 8 Hz), 8,54 (1H, s a).

Ejemplo 27**1-(2-Clorofenil)-3-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]urea**

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,10 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), e isocianato de 2-clorofenilo (30 μ l, 0,25 mmol), el compuesto del título (19 mg, rendimiento de un 40 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 20.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 3,15 (1H, d, J = 11 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,16 (2H, d, J = 9 Hz), 7,30 (1H, t, J = 8 Hz), 7,4-7,8 (6H, m), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 8,34 (1H, s), 9,58 (1H, s), 10,89 (1H, s).

Ejemplo 28**5-[4-[(2-Fenilpropionil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

El ácido 2-fenilpropiónico (30 mg, 0,2 mmol) se trató con cloruro de tionilo de la misma manera que para el Ejemplo 13, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,1 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), el compuesto del título (10 mg, rendimiento de un 22 %) se obtuvo en forma de cristales de color marrón pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ : 1,42 (3H, d, J = 7 Hz), 3,13 (1H, d, J = 12 Hz), 3,68 (1H, d, J = 12 Hz), 3,84 (1H, c, J = 7 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,4 (5H, m), 7,5-7,7 (5H, m), 7,90 (1H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz), 10,19 (1H, s), 10,87 (1H, s).

Ejemplo 29**5-[4-(2-Cloro-3-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (150 mg, 0,47 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-cloro-3-metoxibenzoilo (0,71 mmol), el compuesto del título (119 mg, rendimiento de un 52 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 3,90 (3H, s), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 7 Hz), 7,26 (1H, d, J = 9 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7 Hz), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,76 (2H, d, J = 7 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,61 (1H, s), 10,89 (1H, s).

5

Ejemplo 30**5-[4-(3-Fenilpropionilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

10 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (50 mg, 0,16 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 3-fenilpropionilo (28 μl, 0,19 mmol), el compuesto del título (21 mg, rendimiento de un 29 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,64 (2H, t, J = 7 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7 Hz), 3,57 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 9 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8 Hz), 7,1-7,3 (5H, m), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,6 (3H, m), 7,68 (1H, t, J = 8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8 Hz), 9,14 (1H, s a).

Ejemplo 31**5-[4-[(1H-Indol-3-carbonil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4-(3H,5H)-diona**

20 El ácido indol-3-carboxílico (51 mg, 0,316 mmol) se preparó en cloruro de ácido de manera convencional. Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (50 mg, 0,158 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y el cloruro de ácido indol-3-carboxílico mencionado anteriormente, el compuesto del título (40 mg, rendimiento de un 55 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,05 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,2 (4H, m), 7,47 (1H, d, J = 7 Hz), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,85 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8 Hz), 8,2-8,3 (2H, m), 9,84 (1H, s), 10,89 (1H, s a), 11,73 (1H, s a).

Ejemplo 32**5-[4-(2-Cloro-3-hidroxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

35 Usando la 5-[4-(2-cloro-3-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 29, el compuesto del título (53 mg, rendimiento de un 56 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8 Hz), 7,1-7,3 (3H, m), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 9 Hz), 10,42 (1H, s), 10,56 (1H, s), 10,88 (1H, s).

Ejemplo 33**5-[4-[(2-Metil-2-fenilpropionil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

45 El ácido 2-metil-2-fenilpropiónico (33 mg, 0,2 mmol) se trató con cloruro de tionilo de la misma manera que para el Ejemplo 13, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,1 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), el compuesto del título (23 mg, rendimiento de un 50 %) se obtuvo en forma de un polvo de color ligeramente marrón de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

50 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,57 (6H, s), 3,14 (1H, d, J = 12 Hz), 3,68 (1H, d, J = 12 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (4H, m), 7,5-7,7 (5H, m), 7,91 (1H, d, J = 7 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz), 9,23 (1H, s), 10,86 (1H, s).

55

Ejemplo 34**5-[4-(2-Fenoxiacetilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

60 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (50 mg, 0,157 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-fenoxiacetilo (27 mg, 0,315 mmol), el compuesto del título (13 mg, rendimiento de un 18 %) se obtuvo en forma de cristales de color marrón pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

65 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,60 (2H, s), 4,62 (2H, s), 6,9-7,1 (4H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,5-7,7 (5H, m), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, s a), 8,33 (1H, s).

Ejemplo 35**5-[4-[2-(2-Cloro-4-metoxifenil)acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

5 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (50 mg, 0,158 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-cloro-4-metoxifenilacetilo (0,237 mmol), el compuesto del título (76 mg, rendimiento de un 48 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,58 (2H, s), 3,78 (2H, s), 3,81 (3H, s), 6,84 (1H, dd, J = 2 Hz, 9 Hz), 6,9-7,0 (2H, m), 7,16 (2H, d, J = 8 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8 Hz), 7,34 (1H, s a), 7,49 (2H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,6 (2H, m), 7,68 (1H, t, J = 8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8 Hz), 8,68 (1H, s a).

Ejemplo 36**5-[4-[1-Metil-1H-imidazol-2-carbonil]amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

15 El ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico (40 mg, 0,317 mmol) se preparó en cloruro de ácido de manera convencional. Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (50 mg, 0,158 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y el cloruro de ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico mencionado anteriormente, el compuesto del título (9 mg, rendimiento de un 13 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,60 (2H, s), 4,11 (3H, s), 7,0-7,1 (3H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,5-7,7 (2H, m), 7,6-7,8 (3H, m), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9 Hz), 8,38 (1H, s), 9,33 (1H, s).

Ejemplo 37**5-[4-[2-(2,4-Diclorofenil)acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

30 El ácido 2,4-diclorofenilacético (65 mg, 0,317 mmol) se preparó en cloruro de ácido de manera convencional. Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (50 mg, 0,158 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y el cloruro de ácido 2,4-diclorofenilacético mencionado anteriormente, el compuesto del título (27 mg, rendimiento de un 34 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,14 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 3,85 (2H, s), 6,99 (1H, d, J = 9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 9 Hz), 7,3-7,5 (2H, m), 7,5-7,7 (6H, m), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,38 (1H, s), 10,88 (1H, s).

Ejemplo 38**5-[4-[2-(2-Cloro-4-hidroxifenil)acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

40 Usando la 5-[4-[2-(2-cloro-4-metoxifenil)acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (40 mg, 0,08 mmol) obtenida en el Ejemplo 35, el compuesto del título (10 mg, rendimiento de un 26 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

45 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,13 (1H, d, J = 12 Hz), 3,6-3,7 (3H, m), 6,70 (1H, d, J = 9 Hz), 6,81 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (5H, m), 7,90 (1H, d, J = 7 Hz), 8,23 (1H, d, J = 9 Hz), 9,75 (1H, s), 10,26 (1H, s), 10,87 (1H, s).

Ejemplo 39**5-[4-(3-Fenilpropenilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

50 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (50 mg, 0,158 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de cinnamoilo (32 mg, 0,19 mmol), el compuesto del título (622 mg, rendimiento de un 31 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

60 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 6,83 (1H, d, J = 16 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz), 7,3-7,5 (3H, m), 7,5-7,7 (6H, m), 7,76 (2H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,35 (1H, s), 10,89 (1H, s a).

Ejemplo 40**Clorhidrato de 5-[4-[(3-piridilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

65 (1) 5-[4-[(3-piridilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El ácido 3-piridilacético (41 mg, 0,3 mmol) se disolvió en diclorometano seco (1 ml), la solución se añadió con dimetilformamida (1 gota), y cloruro de oxalilo (0,03 ml 0,36 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar clorhidrato de cloruro de 3-piridilacetilo. Usando este compuesto y la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (63 mg, 0,2 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), el compuesto del título (6,2 mg, rendimiento de un 7 %) se obtuvo en forma de una sustancia amorfa de color amarillo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,5-3,7 (4H, m), 6,9-7,1 (3H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,6 (2H, m), 7,66 (1H, t, J = 7 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 9 Hz), 8,47 (1H, s), 8,5-8,7 (2H, m), 9,57 (1H, s).

(2) clorhidrato de 5-[4-[(3-piridilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

La 5-[4-[(3-piridilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (6,2 mg, 0,014 mmol) se disolvió en cloroformo (6 ml), la solución se añadió con una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,01 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se concentró a partir de acetato de etilo a presión reducida, y a continuación se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (4,8 mg, rendimiento de un 71 %) en forma de un polvo de color marrón pálido.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,14 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 3,89 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 9 Hz), 7,18 (2H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,8 (6H, m), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 8,67 (1H, d, J = 5 Hz), 8,73 (1H, s), 10,47 (1H, s), 10,88 (1H, s).

Ejemplo 41

5-[4-(1H-Bencimidazol-2-carbonilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El monohidrato del ácido 1H-bencimidazol-2-carboxílico (14 mg, 0,077 mmol), la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (23 mg, 0,072 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), dimetilformamida (1,4 ml), y monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (11 mg, 0,08 mmol) se mezclaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Esta mezcla de reacción se añadió con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y a continuación con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 4/1), y a continuación se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (15 mg, rendimiento de un 43 %) en forma de cristales de color ligeramente amarillo.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9 Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,5-7,8 (5H, m), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 7,98 (2H, d, J = 9 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 10,90 (1H, s), 11,04 (1H, s), 13,42 (1H, s a).

Ejemplo 42

1-[4-(2,3-Dimetilbenzoilamino)fenil]-7-metoxi-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona

(1) 4-(7-metoxi-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)fenilcarbamato de terc-butilo

El 4-(2-amino-4-metoxifenilamino)fenilcarbamato de terc-butilo (500 mg, 1,52 mmol) sintetizado de la misma manera que para el Ejemplo 1 usando 4-metoxi-2-nitrofenol como el material de partida se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (30 ml), y la solución se añadió gota a gota con cloruro de malonilo (0,178 ml 1,82 mmol) en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, la fase acuosa se extrajo con cloroformo, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1) para dar el compuesto del título (230 mg, rendimiento de un 38 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,51 (9H, s), 3,53 (2H, s), 3,80 (3H, s), 6,6-6,7 (3H, m), 6,83 (1H, d, J = 9 Hz), 7,11 (2H, d, J = 9 Hz), 7,37 (2H, d, J = 9 Hz), 9,24 (1H, s).

(2) 1-(4-Aminofenil)-7-metoxi-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando el 4-(7-metoxi-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)fenilcarbamato de terc-butilo (230 mg, 0,58 mmol) obtenida anteriormente como el material de partida, el compuesto del título (125 mg, rendimiento de un 72 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,03 (1H, s a), 3,53 (1H, s a), 3,72 (3H, s), 5,19 (2H, s), 6,53 (2H, d, J = 9 Hz), 6,6-

6,7 (2H, m), 6,74 (2H, d, J = 9 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8 Hz), 10,4 (1H, s).

(3) 1-[4-(2,3-Dimetilbenzoilamino)fenil]-7-metoxi-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona

5 Usando la 1-(4-aminofenil)-7-metoxi-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona (60 mg, 0,4 mmol) obtenida anteriormente, y cloruro de 2,3-dimetilbenzoilo (0,6 mmol), el compuesto del título (23 mg, rendimiento de un 13 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,31 (3H, s), 2,36 (3H, s), 3,53 (2H, s), 3,81 (3H, s), 6,62 (1H, d, J = 3 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 2 Hz, 9 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,3 (5H, m), 7,55 (1H, s), 7,65 (2H, d, J = 9 Hz), 8,17 (1H, s).

Ejemplo 43

5-[4-[(Benzoilamino)metil]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

15 (1) 4-(1-aminonaftalen-2-ilamino)encilcarbamato de terc-butilo

Usando el 4-(1-nitronaftalen-2-ilamino)encilcarbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (2).

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,45 (9H, s), 4,20 (2H, s), 6,74 (2H, d, J = 9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 7,81 (1H, d, J = 8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8 Hz).

25 (2) 4-[2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-5(2H)-il]encilcarbamato de terc-butilo

Usando el 4-(1-aminonaftalen-2-ilamino)encilcarbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 42, (l).

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,46 (9H, s), 3,60 (2H, s), 4,34 (2H, s), 4,89 (1H, s a), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (2H, m), 7,69 (1H, t, J = 8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 9 Hz), 8,70 (1H, s a).

(3) 5-[4-(Aminometil)fenil]-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

35 Usando el 4-[2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-5(2H)-il]encilcarbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (3).

40 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,61 (2H, s), 3,91 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,38 (2H, d, J = 8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 9 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9 Hz), 8,32 (1H, s a).

(4) 5-[4-[(Benzoilamino)metil]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

45 Usando la 5-[4-(aminometil)fenil]-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

50 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,14 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 4,51 (2H, d, J = 6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8 Hz), 7,4-7,7 (6H, m), 7,89 (3H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz), 9,07 (1H, t, J = 6 Hz), 10,87 (1H, s).

Ejemplo 44

5-[4-[(2-Clorobenzoilamino)metil]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

55 Usando la 5-[4-(aminometil)fenil]-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 43, (3), y cloruro de 2-clorobenzoilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 43, (5).

60 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,14 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 4,48 (2H, d, J = 6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8 Hz), 7,3-7,7 (9H, m), 7,90 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 9,00 (1H, t, J = 6 Hz), 10,89 (1H, s).

Ejemplo 45

1-[4-(2,3-Dimetilbenzoilamino)fenil]-7-hidroxi-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona

65 Usando la 1-[4-(2,3-dimetilbenzoilamino)fenil]-7-metoxi-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona (20 mg, 0,047 mmol)

obtenida en el Ejemplo 42, el compuesto del título (7 mg, rendimiento de un 36 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,24 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,0-3,1 (1H, m), 3,5-3,7 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J = 3 Hz, 9 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2 Hz), 6,68 (1H, d, J = 9 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8 Hz), 7,1-7,3 (3H, m), 7,74 (2H, d, J = 9 Hz), 9,74 (1H, s), 10,38 (1H, s), 10,42 (1H, s).

Ejemplo 46

10 5-[4-(2-Clorobenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-clorobenzoilo (14 μl, 0,114 mmol), el compuesto del título (13 mg, rendimiento de un 30 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,59 (2H, s), 7,06 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,3-7,5 (3H, m), 7,5-7,7 (5H, m), 7,76 (1H, dd, J = 2 Hz, 7 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8 Hz), 7,93 (1H, s a), 8,03 (1H, d, J = 8 Hz), 8,07 (1H, s).

Ejemplo 47

20 5-[4-(2-Bromobenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-bromobenzoilo (0,143 mmol), el compuesto del título (10 mg, rendimiento de un 21 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8 Hz), 7,6-7,7 (3H, m), 7,77 (2H, d, J = 8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,63 (1H, s), 10,88 (1H, s a).

Ejemplo 48

30 5-[4-(2-Yodobenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

35 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-yodobenzoilo (0,143 mmol), el compuesto del título (16 mg, rendimiento de un 31 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,3 (3H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,59 (1H, t, J = 7 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9 Hz), 7,77 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (2H, t, J = 7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,57 (1H, s), 10,89 (1H, s).

Ejemplo 49

45 5-[4-(2,3-Dimetilbenzoilamino)-3-fluorofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

(1) N²-(4-Amino-3-fluorofenil)naftalen-1,2-diamina

Usando la 2-fluoro-4-nitroanilina como el material de partida, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

50 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,51 (9H, s), 4,36 (2H, s a), 5,22 (1H, s a), 6,37 (2H, dd, J = 2 Hz, 13 Hz), 6,50 (1H, d, J = 9 Hz), 7,23 (1H, d, J = 9 Hz), 7,30 (1H, d, J = 9 Hz), 7,4-7,5 (2H, m), 7,73 (1H, s a), 7,81 (2H, m).

55 (2) 5-[4-(2,3-Dimetilbenzoilamino)-3-fluorofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la N²-(4-amino-3-fluorofenil)naftaleno-1,2-diamina obtenida anteriormente, la 5-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (20 mg, 0,06 mmol) obtenida de la misma manera que para el Ejemplo 42, (1) y (2), y 2 cloruro de,3-dimetilbenzoilo (0,09 mmol), el compuesto del título (18 mg, rendimiento de un 64 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

60 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,33 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,61 (2H, s), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,4 (2H, m), 7,6-7,8 (4H, m), 7,87 (1H, d, J = 8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 9 Hz), 8,55 (1H, t, J = 8 Hz), 9,17 (1H, s).

65 Ejemplo 50

5-[4-[2-(2-Metilfenil)acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando cloruro de o-tolilacetilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,29 (3H, s), 3,13 (1H, d, J = 12 Hz), 3,68 (2H, s), 3,68 (1H, d, J = 12 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,3 (6H, m), 7,5-7,7 (5H, m), 7,90 (1H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 9 Hz), 10,28 (1H, s), 10,87 (1H, s).

Ejemplo 51

10

5-[4-[(Quinoxalin-2-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

15 La 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,101 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), ácido quinoxalina-2-carboxílico (35 mg, 0,202 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (42 mg, 0,111 mmol) se disolvieron en DMF (2,0 ml), a continuación la solución se añadió con trietilamina (20 mg, 0,202 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se trató de manera convencional para obtener el compuesto del título (10 mg, rendimiento de un 21 %) en forma de cristales de color amarillo.

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,63 (2H, s), 7,07 (1H, d, J = 9 Hz), 7,33 (2H, d, J = 9 Hz), 7,62 (2H, d, J = 8 Hz), 7,71 (1H, t, J = 8 Hz), 7,8-8,0 (5H, m), 8,09 (1H, d, J = 8 Hz), 8,1-8,3 (2H, m), 8,50 (1H, s), 9,75 (1H, s), 9,91 (1H, s).

Ejemplo 52**5-[4-[(5-Metiltiofen-2-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

25 La 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (16 mg, 0,050 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), ácido 5-metiltiofeno-2-carboxílico (14 mg, 0,101 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (21 mg, 0,055 mmol) se disolvieron en DMF (2,0 ml), a continuación la solución se añadió con trietilamina (10 mg, 0,101 mmol), y la mezcla se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se trató de manera convencional para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento de un 45 %) en forma de cristales de color blanco.

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,54 (3H, s), 3,60 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 2 Hz), 7,04 (1H, d, J = 9 Hz), 7,25 (1H, d, J = 9 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2 Hz), 7,5-7,8 (7H, m), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8 Hz), 8,26 (1H, s).

35

Ejemplo 53**5-[3-[(2-Clorofenilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona****(1) 5-(3-Aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

40 Usando el trifluorometanosulfonato de 1-nitro-2-naftilo (5,94 g, 18,5 mmol) y (3-aminofenil)carbamato de terc-butilo, el compuesto del título (1,02 g, rendimiento de un 17 %) se obtuvo en forma de cristales de color marrón de la misma manera que para el Ejemplo 1, (1), (2) y (3).

45

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,11 (1H, d, J = 12 Hz), 3,66 (1H, d, J = 12 Hz), 5,23 (2H, s), 6,35 (1H, s), 6,39 (1H, d, J = 8 Hz), 6,52 (1H, d, J = 8 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,58 (1H, t, J = 8 Hz), 7,65 (1H, t, J = 8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8 Hz), 10,86 (1H, s).

(2) 5-[3-[(2-Clorofenilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

50 El ácido 2-clorofenilacético (31 mg, 0,18 mmol) se trató con cloruro de tionilo de la misma manera que para el Ejemplo 13, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(3-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (28 mg, 0,088 mmol), el compuesto del título (10 mg, rendimiento de un 24 %) se obtuvo en forma de cristales de color amarillo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

55

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,14 (1H, d, J = 12 Hz), 3,72 (1H, d, J = 12 Hz), 3,79 (2H, s), 7,0-7,1 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,3-7,5 (3H, m), 7,47 (1H, s), 7,5-7,7 (4H, m), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz), 10,33 (1H, s), 10,90 (1H, s).

60

Ejemplo 54**5-[4-[(2,4,6-Trimetilbenzoil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

65 El ácido 2,4,6-trimetilbenzoico (25 mg, 0,15 mmol) se trató con cloruro de tionilo de la misma manera que para el Ejemplo 13, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-

b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,1 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), el compuesto del título (6 mg, rendimiento de un 13 %) se obtuvo a en forma de cristales de color ligeramente marrón de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,25 (6H, s), 2,27 (3H, s), 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 6,93 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 7,79 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 10,45 (1H, s), 10,87 (1H, s).

Ejemplo 55

10

5-[4-(Ciclohexilcarbonilamino)fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

(1) Trifluorometanosulfonato de 1-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo

15 El 1-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftol (6,95 g, 36 mmol) se disolvió en diclorometano (70 ml), y la solución se añadió con trietilamina (5,52 ml 39,6 mmol). Esta mezcla se añadió gota a gota con anhídrido trifluorometanometanosulfónico (6,2 ml 38 mmol) durante 15 minutos con agitación bajo enfriamiento con hielo, y a continuación la mezcla se agitó durante 1 hora y 30 minutos bajo enfriamiento con hielo. Esta mezcla de reacción se añadió con agua fría, y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La fase de diclorometano se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 5/1) para dar el compuesto del título (10,15 g, rendimiento de un 87 %) en forma de un aceite de color amarillo.

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,8-1,9 (4H, m), 2,7-2,9 (4H, m), 7,21 (1H, d, J = 9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 9 Hz).

25

(2) [4-[(1-Nitro-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)amino]fenil]carbamato de terc-butilo

30 Usando el trifluorometanosulfonato de 1-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftilo (2,23 g, 6,86 mmol) y (4-aminofenil)carbamato de terc-butilo (1,43 g, 6,86 mmol), el compuesto del título (2,30 g, rendimiento de un 87 %) se obtuvo en forma de cristales de color rojo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (1).

35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,52 (9H, s), 1,7-1,9 (4H, m), 2,6-2,9 (4H, m), 6,41 (1H, s), 6,97 (1H, d, J = 9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9 Hz), 7,31 (2H, d, J = 9 Hz).

(3) [4-[(1-Amino-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)amino]fenil]carbamato de terc-butilo

40 El [4-[(1-nitro-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)amino]fenil]carbamato de terc-butilo (7,66 g, 20 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (77 ml) y metanol (77 ml), la solución se añadió con paladio al 10 % sobre carbono (0,77 g), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 42 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración, a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se lavó con hexano para obtener el compuesto del título (6,71 g, rendimiento de un 95 %) en forma de cristales de color marrón pálido.

45 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,50 (9H, s), 1,7-1,9 (4H, m), 2,4-2,6 (2H, m), 2,7-2,8 (2H, m), 6,24 (1H, s), 6,52 (1H, d, J = 8 Hz), 6,63 (2H, d, J = 8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8 Hz).

(4) 3-[[2-[[4-[(terc-Butoxicarbonil)amino]fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil]amino]-3-oxopropionato de terc-butilo

50 Usando el [4-[(1-amino-5,6,7,8-tetrahidro-2-naftil)amino]fenil]carbamato de terc-butilo (6,01 g, 174 mmol), un producto en bruto (9,7 g) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (3). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (3,48 g, rendimiento de un 44 %) en forma de cristales de color marrón pálido.

55 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,31 (3H, t, J = 7 Hz), 1,50 (9H, s), 1,7-1,9 (4H, m), 2,6-2,8 (4H, m), 3,51 (2H, s), 4,25 (2H, c, J = 7 Hz), 6,08 (1H, s), 6,31 (1H, s), 6,89 (2H, d, J = 9 Hz), 6,92 (1H, d, J = 9 Hz), 7,07 (1H, d, J = 9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz), 8,66 (1H, s).

(5) 5-[4-(terc-Butoxicarbonil)aminofenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

60 Usando el 3-[[2-[[4-[(terc-butoxicarbonil)amino]fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-1-naftil]amino]-3-oxopropionato de etilo (3,48 g, 7,44 mmol), un producto en bruto (4,6 g) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (3). El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/2) para dar el compuesto del título (2,07 g, rendimiento de un 66 %) en forma de una sustancia amorfa de color marrón pálido.

(6) 5-(4-Aminofenil)-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

65 Usando la 5-[4-(terc-butoxicarbonil)aminofenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

(2,07 g, 4,91 mmol), el compuesto del título (1,21 g, rendimiento de un 77 %) se obtuvo en forma de cristales de color marrón pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (3).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,5-2,8 (3H, m), 2,9-3,0 (1H, m), 2,98 (1H, d, J = 12 Hz), 3,47 (1H, d, J = 12 Hz), 5,20 (2H, s), 6,54 (2H, d, J = 9 Hz), 6,66 (1H, d, J = 9 Hz), 6,76 (2H, d, J = 9 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9 Hz), 9,79 (1H, s).

(7) 5-[4-(Ciclohexilcarbonilamino)fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

10 Usando la 5-(4-aminofenil)-8,9,10,11-tetrahidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona, y cloruro de ciclohexanocarbonilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,2-1,4 (4H, m), 1,4-2,0 (10H, m), 2,2-2,3 (1H, m), 2,6-2,8 (4H, m), 3,46 (1H, d, J = 12 Hz), 3,51 (1H, d, J = 12 Hz), 6,67 (1H, d, J = 9 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8 Hz), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 7,49 (2H, d, J = 9 Hz), 7,59 (1H, s), 8,25 (1H, s).

Ejemplo 56

20 1-[4-(2,3-Dimetilbenzoil)aminofenil]-6-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona

(1) 4-(2-Amino-3-metilfenilamino)fenilcarbamato de terc-butilo

Usando 2-metil-6-hidroxinitrobenzoceno, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,50 (9H, s), 2,22 (3H, s), 3,75 (2H, s a), 5,04 (1H, s a), 6,27 (1H, s a), 6,6-6,7 (3H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,17 (2H, d, J = 8 Hz).

(2) 1-(4-terc-Butoxicarbonilaminofenil)-6-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona

30 El 4-(2-amino-3-metilfenilamino)fenilcarbamato de terc-butilo (294 mg, 0,938 mmol) se disolvió en THF (30 ml), y a continuación la solución se añadió gota a gota con malonilo cloruro (91 μl, 0,938 mmol) bajo enfriamiento con hielo. Después de confirmar la desaparición de los materiales de partida, la mezcla de reacción se añadió con hidrogenocarbonato sódico acuoso, y acetato de etilo, y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada y agua, y a continuación se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (de cloroformo a cloroformo/metanol = 100/1) para obtener el compuesto del título (119 mg, rendimiento de un 33 %).

35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,51 (9H, s), 2,41 (3H, s), 3,50 (2H, s), 6,53 (1H, s a), 6,80 (1H, d, J = 7 Hz), 6,99 (1H, t, J = 8 Hz), 7,0-7,2 (3H, m), 7,38 (2H, d, J = 9 Hz), 7,63 (1H, s a).

40 (3) 1-(4-Aminofenil)-6-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona

El compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (3).

45 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,40 (3H, s), 3,48 (2H, s), 3,74 (2H, s a), 6,67 (2H, d, J = 9 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 6,9-7,1 (4H, m), 7,74 (1H, s a).

(4) 1-[4-(2,3-Dimetilbenzoil)aminofenil]-6-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona

50 El ácido 2,3-dimetilbenzoico (21 mg, 0,140 mmol) se preparó en cloruro de ácido de manera convencional. Usando la 1-(4-aminofenil)-6-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona (20 mg, 0,071 mmol) mencionada anteriormente, y el cloruro de 2,3-dimetilbenzoílo mencionado anteriormente, el compuesto del título (27 mg, rendimiento de un 92 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

55 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,26 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,06 (1H, d, J = 12 Hz), 3,57 (1H, d, J = 12 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8 Hz), 7,0-7,3 (7H, m), 7,78 (2H, d, J = 8 Hz), 10,01 (1H, s), 10,40 (1H, s).

Ejemplo 57

60 5-[4-(2-Etilbenzoil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

65 El ácido 2-etilbenzoico (23 mg, 0,15 mmol) se trató con cloruro de tionilo de la misma manera que para el Ejemplo 13, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,1 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), el compuesto del título (26 mg, rendimiento de un 58 %) se obtuvo en forma de cristales de color ligeramente marrón de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,18 (3H, t, J = 7 Hz), 2,75 (2H, c, J = 7 Hz), 3,16 (1H, d, J = 11 Hz), 3,71 (1H, d, J = 11 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8 Hz), 7,3-7,5 (4H, m), 7,6-7,7 (3H, m), 7,81 (2H, d, J = 8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 10,49 (1H, s), 10,89 (1H, s).

5 Ejemplo 58

5-[4-[(6-Metilpiridin-2-il)carbonilamino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

10 El ácido 6-metilpiridina-2-carboxílico (17 mg, 0,124 mmol) se preparó en cloruro de ácido de manera convencional. Usando la 5-(4-aminofenil)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4-diona (20 mg, 0,062 mmol) obtenida en el Ejemplo 55, el cloruro de ácido 6-metilpiridina-2-carboxílico mencionado anteriormente, el compuesto del título (9 mg, rendimiento de un 33 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,7-2,1 (4H, m), 2,63 (3H, s), 2,6-2,8 (4H, m), 3,4-3,6 (2H, m), 6,73 (1H, d, J = 8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz), 7,33 (1H, d, J = 7 Hz), 7,7-7,9 (4H, m), 8,08 (1H, d, J = 8 Hz), 10,11 (1H, s).

20 Ejemplo 59

5-[4-[(2-Metilpiridin-3-il)carbonilamino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

25 El ácido 2-metilpiridina-3-carboxílico (17 mg, 0,124 mmol) se preparó en cloruro de ácido de manera convencional. Usando la 5-(4-aminofenil)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4-diona (20 mg, 0,062 mmol) obtenida en el Ejemplo 55, y el cloruro de ácido 2-metilpiridina-3-carboxílico mencionado anteriormente, el compuesto del título (20 mg, rendimiento de un 73 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,57 (3H, s), 2,5-2,8 (3H, m), 2,8-3,0 (1H, m), 3,03 (1H, d, J = 12 Hz), 3,55 (1H, d, J = 12 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz), 7,3-7,4 (1H, m), 7,76 (2H, d, J = 8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 5 Hz), 9,87 (1H, s), 10,54 (1H, s).

Ejemplo 60

1-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-3-(2-metilfenil)tiourea

35 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (150 mg, 0,473 mmol) e isotiocianato de o-tolilo (159 µl, 1,183 mmol), el compuesto del título (66 mg, rendimiento de un 30 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 24.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,25 (3H, s), 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,3 (6H, m), 7,5-7,8 (5H, m), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 9,42 (1H, s), 9,76 (1H, s), 10,89 (1H, s).

45 Ejemplo 61

5-[4-(2-Metoxi-3-metilbenzoil)aminofenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

50 El ácido 2-metoxi-3-metilbenzoico (25 mg, 0,15 mmol) se trató con cloruro de tionilo de la misma manera que para el Ejemplo 13, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(4-aminofenil)-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (39 mg, 0,12 mmol) obtenida en el Ejemplo 55, el compuesto del título (52 mg, rendimiento de un 92 %) se obtuvo en forma de cristales de color ligeramente marrón de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

55 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,5-2,8 (3H, m), 2,9-3,0 (1H, m), 3,04 (1H, d, J = 12 Hz), 3,56 (1H, d, J = 12 Hz), 3,75 (3H, s), 6,66 (1H, d, J = 9 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8 Hz), 7,1-7,2 (3H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,77 (2H, d, J = 9 Hz), 9,86 (1H, s), 10,36 (1H, s).

Ejemplo 62

5-[4-(2,3-Diclorobenzoil)aminofenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

60 Usando la 5-(4-aminofenil)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4-diona (40 mg, 0,124 mmol) obtenida en el Ejemplo 55, (6), y 2 cloruro de,3-diclorobenzoilo (40 mg, 0,187 mmol), el compuesto del título (50 mg, rendimiento de un 81 %) se obtuvo en forma de cristales de color blanco de la misma manera que los del Ejemplo 1, (4).

65

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,5-2,9 (4H, m), 3,01 (1H, d, J = 12 Hz), 3,55 (1H, d, J = 12 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8 Hz), 7,48 (1H, t, J = 8 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8 Hz), 7,72 (2H, d, J = 9 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8 Hz), 9,86 (1H, s), 10,69 (1H, s).

5

Ejemplo 63**5-[4-(2,3-Dimetilbenzoilamino)-3-hidroxifenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**10 (1) 4-(1-aminonaftalen-2-ilamino)-2-metoxifenilcarbamato de terc-butilo

Usando el 2-metoxi-4-(1-nitronaftalen-2-ilamino)fenilcarbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (2).

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,51 (9H, s), 3,72 (3H, s), 4,35 (2H, s a), 5,14 (1H, s a), 6,27 (1H, d, J = 2 Hz), 6,34 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 6,77 (1H, s a), 7,27 (1H, d, J = 8 Hz), 7,30 (1H, d, J = 9 Hz), 7,4-7,5 (2H, m), 7,7-7,9 (2H, m).20 (2) 4-[2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-5(2H)-il]-2-metoxifenilcarbamato de terc-butilo

Usando el 4-(1-aminonaftalen-2-ilamino)-2-metoxifenilcarbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 42, (1).

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,52 (9H, s), 3,5-3,7 (2H, m), 3,83 (3H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 9 Hz), 7,10 (1H, s a), 7,5-7,7 (2H, m), 7,69 (1H, t, J = 8 Hz), 7,85 (1H, d, J = 7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9 Hz), 8,11 (1H, d, J = 9 Hz), 8,25 (1H, s a).30 (3) 5-(4-Amino-3-metoxifenil)-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando 4-[2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-5(2H)-il]-2-metoxifenilcarbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (3).

35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,56 (1H, d, J = 12 Hz), 3,60 (1H, d, J = 12 Hz), 3,79 (3H, s), 3,90 (2H, s a), 6,6-6,8 (3H, m), 7,12 (1H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,6 (2H, m), 7,6-7,7 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 9 Hz), 8,68 (1H, s a).40 (4) 5-[4-(2,3-Dimetilbenzoilamino)-3-metoxifenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-amino-3-metoxifenil)-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona, y cloruro de 2,3-dimetilbenzoilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

45 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,33 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,61 (2H, s), 3,82 (3H, s), 6,8-6,9 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 9 Hz), 7,18 (1H, t, J = 8 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 7 Hz), 7,5-7,7 (2H, m), 7,70 (1H, t, J = 7 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 8,0-8,1 (2H, m), 8,50 (1H, s a), 8,61 (1H, d, J = 9 Hz).50 (5) 5-[4-(2,3-Dimetilbenzoilamino)-3-hidroxifenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-[4-(2,3-dimetilbenzoilamino)-3-metoxifenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

55 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,28 (6H, s), 3,14 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8 Hz), 6,77 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 9 Hz), 7,17 (1H, t, J = 7 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8 Hz), 9,34 (1H, s a), 10,88 (1H, s).**Ejemplo 64****5-[4-(2-Cloro-3-metoxibenzoilamino)fenil]-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona**60 (1) 5-(4-Aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona65

5-(4-Bromofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (380 mg, 1,04 mmol), imina de benzofenona (349 mg, 2,08 mmol), terc-butóxido sódico (200 mg, 2,08 mmol), acetato de paladio (II) (23 mg, 0,104 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (60 mg, 0,208 mmol) se disolvieron en dioxano anhidro (5 ml), y la solución se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y después se vertió en agua, y la mezcla se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico

anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1) para dar el compuesto del título (154 mg, rendimiento de un 49 %).

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,67 (1H, d, J = 10 Hz), 4,42 (1H, d, J = 10 Hz), 5,57 (2H, s), 6,54 (2H, d, J = 8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 9 Hz), 7,6-7,8 (3H, m), 7,9-8,1 (1H, m), 8,3-8,4 (1H, m), 10,67 (1H, s a).

(2) 5-[4-(2-Cloro-3-metoxibenzoilamino)fenil]-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona

10 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (90 mg, 0,3 mmol) obtenida anteriormente, y cloruro de 2-cloro-3-metoxibenzoilo (0,45 mmol), el compuesto del título (78 mg, rendimiento de un 55 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 3,79 (1H, d, J = 10 Hz), 3,91 (3H, s), 4,56 (1H, d, J = 10 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,43 (1H, t, J = 8 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8 Hz), 7,7-7,8 (5H, m), 8,03 (1H, d, J = 9 Hz), 8,37 (1H, d, J = 9 Hz), 10,71 (1H, s), 10,85 (1H, s).

Ejemplo 65

20 5-[4-[(4-Dimetilaminobenzoil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4] diazepin-2,4(3H,5H)-diona

25 El ácido 4-dimetilaminobenzoico (33 mg, 0,2 mmol) se trató con cloruro de oxalilo de la misma manera que para el Ejemplo 40, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,1 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), el compuesto del título (12 mg, rendimiento de un 26 %) se obtuvo en forma de cristales de color marrón pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4). La estructura se confirmó por RMN y MS.

MS (FAB) m/z: 465, 929.

Ejemplo 66

30 5-[4-[2-(2,4-Diclorofenoxi)acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

35 El ácido 2,4-diclorofenoxiacético (42 mg, 0,190 mmol) se preparó en cloruro de ácido de manera convencional. Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y el cloruro de ácido 2,4-diclorofenoxiacético mencionado anteriormente, el compuesto del título (11 mg, rendimiento de un 22 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 4,88 (2H, s), 6,99 (1H, d, J = 9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 2 Hz, 9 Hz), 7,5-7,7 (6H, m), 7,92 (1H, d, J = 9 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,36 (1H, s), 10,92 (1H, s).

Ejemplo 67

45 5-[4-[2-(2-Metilfenoxi)acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

50 El ácido (2-metilfenoxi)acético (32 mg, 0,193 mmol) se preparó en cloruro de ácido de manera convencional. Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, y el cloruro de ácido (2-metilfenoxi)acético mencionado anteriormente, el compuesto del título (21 mg, rendimiento de un 48 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

55 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,25 (3H, s), 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 4,74 (2H, s), 6,8-6,9 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,3 (4H, m), 7,60 (1H, t, J = 9 Hz), 7,6-7,8 (5H, m), 7,92 (1H, d, J = 9 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,23 (1H, s), 10,92 (1H, s).

Ejemplo 68

N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)butil]-2-cloro-3-metoxibenzamida

60 Usando N-(terc-butoxicarbonil)-1,4-diaminobutano como el material de partida, la 5-(4-aminobutil)-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 42, (1) y (2). Usando la 5-(4-aminobutil)-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,1 mmol) y cloruro de 2-cloro-3-metoxibenzoilo (0,15 mmol), el compuesto del título (26 mg, rendimiento de un 56 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

65 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 1,4-1,5 (3H, m), 1,5-1,6 (1H, m), 3,08 (1H, d, J = 12 Hz), 3,1-3,2 (2H, m), 3,53 (1H, d, J = 12 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 3,91 (3H, s), 4,3-4,4 (1H, m), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8 Hz), 7,2-7,3

(1H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,78 (1H, d, J = 9 Hz), 7,94 (1H, d, J = 9 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 8,34 (1H, t, J = 6 Hz), 10,78 (1H, s a).

Ejemplo 69

5-[4-(2-Cloro-3-hidroxi-benzoilamino)fenil]-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona

Usando la 5-[4-(2-cloro-3-metoxibenzoilamino)fenil]-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona (65 mg, 0,138 mmol) obtenida en el Ejemplo 64, el compuesto del título (18 mg, rendimiento de un 29 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 3,92 (1H, d, J = 10 Hz), 4,69 (1H, d, J = 10 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8 Hz), 7,36 (1H, t, J = 8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 9 Hz), 7,67 (2H, d, J = 9 Hz), 7,8-7,9 (5H, m), 8,16 (1H, d, J = 9 Hz), 8,50 (1H, d, J = 9 Hz), 10,77 (1H, s), 10,96 (1H, s a).

Ejemplo 70

5-[4-(2-Acetilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), cloruro de y 2-acetilbenzoilo, el compuesto del título (rendimiento de un 27 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,65 (3H, s), 3,25 (1H, d, J = 12 Hz), 3,82 (1H, d, J = 12 Hz), 6,94 (1H, s), 7,1-7,2 (1H, m), 7,40 (2H, d, J = 9 Hz), 7,6-7,9 (9H, m), 8,01 (1H, d, J = 8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 9 Hz), 11,02 (1H, s a).

Ejemplo 71

5-[4-(2-terc-Butilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-terc-butylbenzoilo (0,143 mmol), el compuesto del título (20 mg, rendimiento de un 44 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 1,52 (9H, s), 3,28 (1H, d, J = 12 Hz), 3,83 (1H, d, J = 12 Hz), 7,16 (1H, d, J = 9 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8 Hz), 7,42 (2H, s), 7,54 (1H, s a), 7,66 (1H, d, J = 8 Hz), 7,72 (1H, t, J = 8 Hz), 7,7-7,8 (2H, m), 7,91 (2H, d, J = 8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8 Hz), 8,38 (1H, d, J = 9 Hz), 10,69 (1H, s), 11,03 (1H, s).

Ejemplo 72

5-[2-(2-Yodobenzoil)aminoetil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

(1) [2-[(1-nitro-2-naftil)amino]etil]carbamato de terc-butilo

Trifluorometanosulfonato de 1-nitro-2-naftilo (1,61 g, 5 mmol), N-(terc-butoxicarbonil)etilendiamina (0,80 g, 5 mmol), carbonato potásico (0,69 g, 5 mmol) y tolueno (20 ml) se mezclaron, y la mezcla se calentó a reflujo mediante calentamiento durante 16 horas. Esta mezcla de reacción se añadió con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar cristales de color amarillo, y los cristales se lavaron dos veces con hexano (20 ml) para obtener el compuesto del título (1,50 g, rendimiento de un 91 %) en forma de cristales de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,46 (9H, s), 3,4-3,5 (2H, m), 3,5-3,7 (2H, m), 4,82 (1H, s a), 7,17 (1H, d, J = 9 Hz), 7,34 (1H, t, J = 7 Hz), 7,60 (1H, ddd, J = 1 Hz, 7 Hz, 8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 9 Hz), 8,69 (1H, d, J = 9 Hz), 8,76 (1H, s a).

(2) [2-[(1-Amino-2-naftil)amino]etil]carbamato de terc-butilo

El [2-[(1-nitro-2-naftil)amino]etil]carbamato de terc-butilo (746 mg, 2,25 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (7,5 ml), y metanol (7,5 ml), la solución se añadió con óxido de platino (7,5 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se separó por filtración, a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se lavó con hexano para dar el compuesto del título (646 mg, rendimiento de un 95 %) en forma de cristales de color marrón.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,46 (9H, s), 3,1-3,6 (5H, m), 3,80 (2H, s a), 4,88 (1H, s a), 7,11 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,41 (2H, t, J = 8 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8 Hz).

(3) 5-[2-(terc-Butoxicarbonil)aminoetil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El [2-[(1-amino-2-naftil)amino]etil]carbamato de terc-butilo (646 mg, 2,14 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano seco (65 ml), la solución se añadió con cloruro de malonilo (0,23 ml, 2,3 mmol) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y a continuación la mezcla se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 1 hora y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se añadió con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para dar un aceite de color marrón (1,1 g), y el aceite se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 1/20) para obtener un aceite de color marrón (0,5 g). El aceite se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 1/1) para dar el compuesto del título (16 mg, rendimiento de un 2 %) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,21 (9H, s), 3,3-3,5 (4H, m), 3,9-4,1 (1H, m), 4,3-4,4 (1H, m), 4,96 (1H, s a), 7,51 (1H, d, J = 9 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 9 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7 Hz), 8,79 (1H, s a).

(4) 5-[2-(2-Yodobenzoil)aminoetil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

La 5-[2-(terc-butoxicarbonil)aminoetil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (16 mg, 0,043 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml), la solución se añadió con ácido trifluoroacético (0,1 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. Esta mezcla de reacción se añadió con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado (8 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 5 minutos. Además, la mezcla se añadió con cloruro de 2-yodobenzoilo (0,22 mmol) disuelto en diclorometano (4 ml) con agitación bajo enfriamiento con hielo. Esta mezcla de reacción se agitó bajo enfriamiento con hielo durante 30 minutos, y a continuación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La fase de diclorometano se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 1/50), y a continuación se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del título (9 mg, rendimiento de un 42 %) en forma de cristales de color blanco. La estructura se confirmó por RMN y MS.

MS (FAB) m/z: 500, 999.

Ejemplo 73**5-[3-[(2-Yodobenzoil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

El ácido 2-yodobenzoico (50 mg, 0,2 mmol) se trató con cloruro de tionilo de la misma manera que para el Ejemplo 13, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(3-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,1 mmol) obtenida en el Ejemplo 53, (1), el compuesto del título (21 mg, rendimiento de un 38 %) se obtuvo en forma de cristales de color marrón pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4). La estructura se confirmó por RMN y MS.

MS (FAB) m/z: 548, 1095.

Ejemplo 74**6,7-Dimetil-1-[4-(2-yodobenzoil)aminofenil]-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona**

El ácido 2-yodobenzoico (34 mg, 0,137 mmol) se preparó en cloruro de ácido de manera convencional. Usando la 1-(4-aminofenil)-6,7-dimetil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona (20 mg, 0,068 mmol) obtenida en el Ejemplo 56, y el cloruro de 2-yodobenzoilo mencionado anteriormente, el compuesto del título (31 mg, rendimiento de un 87 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,24 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,03 (1H, d, J = 12 Hz), 3,56 (1H, d, J = 12 Hz), 6,66 (1H, d, J = 9 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,4-7,6 (2H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 7,94 (1H, d, J = 9 Hz), 10,07 (1H, s), 10,56 (1H, s).

Ejemplo 75**Clorhidrato de 5-[4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona****(1) 5-[4-[(1-Metilpiperidin-4-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 1-metilpiperidin-4-carbonilo, el compuesto del título (rendimiento de un 100 %) se obtuvo de la misma manera que

para el Ejemplo 1, (4).

(2) Clorhidrato de 5-[4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

5 Usando 5-[4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 40, (2).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,8-2,1 (4H, m), 2,5-2,7 (1H, m), 2,75 (3H, s), 2,95 (2H, t, J = 11 Hz), 3,14 (1H, dd, J = 1 Hz, 12 Hz), 3,4-3,5 (2H, m), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,8 (5H, m), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz), 10,31 (1H, s a), 10,91 (1H, s a).

Ejemplo 76

5-[4-[(Benzofuran-2-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

15 El ácido benzofuran-2-carboxílico (31 mg, 0,189 mmol) se preparó en cloruro de ácido de manera convencional. Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (40 mg, 0,126 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, y el cloruro de ácido benzofuran-2-carboxílico mencionado anteriormente, el compuesto del título (59 mg, rendimiento de un 100 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,72 (1H, d, J = 12 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9 Hz), 7,36 (1H, t, J = 8 Hz), 7,50 (1H, t, J = 8 Hz), 7,5-7,8 (4H, m), 7,8-8,0 (5H, m), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,69 (1H, s), 10,93 (1H, s).

Ejemplo 77

5-[4-[(1-Metil-1H-indol-3-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

30 El ácido 1-metil-1H-indolo-3-carboxílico (55 mg, 0,314 mmol) se preparó en cloruro de ácido de manera convencional. Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (50 mg, 0,158 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, y el cloruro de ácido 1-metil-1H-indolo-3-carboxílico mencionado anteriormente, el compuesto del título (11 mg, rendimiento de un 15 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 3,89 (3H, s), 7,04 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,3 (4H, m), 7,5-7,8 (4H, m), 7,8-7,9 (2H, m), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 7 Hz), 8,2-8,3 (2H, m), 9,90 (1H, s), 10,93 (1H, s).

Ejemplo 78

5-[4-(2-Propenilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

40 5-[4-(2-Yodobenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (70 mg, 0,128 mmol), aliltributilestaño (98 mg, 0,32 mmol) y tetraquitrifenilfosfina paladio(0) (15 mg, 12,8 μmol) se disolvieron en tolueno anhidro (0,6 ml), y la solución se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, y a continuación se añadió con acetonitrilo, la mezcla se lavó con éter de petróleo, y el disolvente de la fase de acetonitrilo se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1) para obtener el compuesto del título (40 mg, rendimiento de un 68 %).

50 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,54 (2H, d, J = 6 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 4,9-5,1 (2H, m), 5,8-6,0 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,79 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,47 (1H, s), 10,86 (1H, s a).

Ejemplo 79

5-[4-(2-Propilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

60 La 5-[4-(2-propenilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,065 mmol) se disolvió en una mezcla de metanol (0,3 ml) y tetrahidrofurano (0,3 ml), la atmósfera se sustituyó con argón, a continuación la solución se añadió con paladio al 10 % sobre carbono (3 mg), y la mezcla se agitó durante 16 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1) para dar el compuesto del título (14 mg, rendimiento de un 46 %).

65 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 0,86 (3H, t, J = 7 Hz), 1,58 (2H, c, J = 7 Hz), 2,71 (2H, t, J = 7 Hz), 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8 Hz); 7,3-7,5 (2H,

m), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,79 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,46 (1H, s), 10,88 (1H, s a).

Ejemplo 80

5-[3-Fluoro-4-(2-yodobenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-amino-3-fluorofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,09 mmol) sintetizada de la misma manera que para el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-yodobenzoilo (0,134 mmol), el compuesto del título (19 mg, rendimiento de un 38 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,17 (1H, d, J = 12 Hz), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,07 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 11 Hz), 7,49 (2H, s), 7,6-7,8 (3H, m), 7,8-8,0 (3H, m), 8,27 (1H, d, J = 8 Hz), 10,40 (1H, s), 10,90 (1H, s).

Ejemplo 81

5-[4-(2-Hidroxi-3-metilbenzoil)aminofenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

La 5-[4-(2-metoxi-3-metilbenzoil)aminofenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (24 mg, 0,051 mmol) obtenida en el Ejemplo 61 se trató con una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano de la misma manera que para el Ejemplo 23 para dar el compuesto del título (10 mg, rendimiento de un 43 %) en forma de cristales de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,19 (3H, s), 2,5-2,8 (3H, m), 2,9-3,0 (1H, m), 3,04 (1H, d, J = 12 Hz), 3,57 (1H, d, J = 12 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 7,17 (2H, d, J = 9 Hz), 7,37 (1H, d, J = 7 Hz), 7,74 (2H, d, J = 9 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8 Hz), 9,89 (1H, s), 10,53 (1H, s a), 12,44 (1H, s).

Ejemplo 82

5-[4-[(2-Isopropoxibenzoil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El ácido 2-isopropoxibenzoico (36 mg, 0,2 mmol) se trató con cloruro de tionilo de la misma manera que para el Ejemplo 13, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,1 mmol), el compuesto del título (36 mg, rendimiento de un 75 %) se obtuvo en forma de cristales de color blanco de la misma manera que los del Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,37 (6H, d, J = 6 Hz), 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 4,7-4,8 (1H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,2-7,3 (3H, m), 7,50 (1H, t, J = 7 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,8 (2H, m), 7,78 (2H, d, J = 9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 10,27 (1H, s), 10,91 (1H, s).

Ejemplo 83

5-[4-[(3-Metiltiofen-2-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El ácido 3-metil-2-tiofenocarboxílico (28 mg, 0,2 mmol) se trató con cloruro de tionilo de la misma manera que para el Ejemplo 13, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,1 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), el compuesto del título (42 mg, rendimiento de un 95 %) se obtuvo en forma de cristales de color blanco de la misma manera que los del Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,46 (3H, s), 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,20 (2H, d, J = 9 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,8 (3H, m), 7,75 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 10,11 (1H, s), 10,90 (1H, s).

Ejemplo 84

5-[4-(2-Fenoxipropionilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El ácido 2-fenoxipropiónico (32 mg, 0,193 mmol) se preparó en cloruro de ácido de manera convencional. Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y el cloruro de ácido 2-fenoxipropiónico mencionado anteriormente, el compuesto del título (39 mg, rendimiento de un 88 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,56 (3H, d, J = 7 Hz), 3,14 (1H, d, J = 12 Hz), 3,68 (1H, d, J = 12 Hz), 4,87 (1H, c, J = 7 Hz), 6,9-7,0 (4H, m), 7,17 (2H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,4 (2H, m), 7,5-7,7 (5H, m), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d,

J = 9 Hz), 10,27 (1H, s), 10,88 (1H, s a).

Ejemplo 85

5-[4-[2-(4-Cloro-2-metilfenoxi)acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El ácido (4-Cloro-2-metilfenoxi)acético (38 mg, 0,189 mmol) se preparó en cloruro de ácido de manera convencional. Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, y el cloruro de ácido (4-cloro-2-metilfenoxi)acético mencionado anteriormente, el compuesto del título (47 mg, rendimiento de un 99 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,24 (3H, s), 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 4,74 (2H, s), 6,89 (1H, d, J = 9 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,3 (4H, m), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (5H, m), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,22 (1H, s), 10,88 (1H, s a).

Ejemplo 86

5-[4-(4-Fluoro-2-trifluorometilbenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoilo, el compuesto del título (rendimiento de un 52 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,9 (8H, m), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz), 10,72 (1H, s), 10,88 (1H, s a).

Ejemplo 87

5-[4-(4-Fluoro-2-metoxibenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 4-fluoro-2-metoxibenzoilo, el compuesto del título (rendimiento de un 62 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 3,90 (3H, s), 6,89 (1H, dt, J = 2 Hz, 9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 2 Hz, 9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 7,77 (2H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 9 Hz), 10,18 (1H, s), 10,88 (1H, s a).

Ejemplo 88

5-[4-(4-Fluoro-2-hidrooxibenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-[4-(4-fluoro-2-metoxibenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 87, el compuesto del título (rendimiento de un 49 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 6,7-6,9 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7 Hz), 7,65 (1H, d, J = 7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 9 Hz), 7,76 (1H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,01 (1H, t, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,50 (1H, s a), 10,89 (1H, s).

Ejemplo 89

5-[3-[(2-Yodofenilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El ácido 2-yodofenilacético (39 mg, 0,15 mmol) se trató con cloruro de tionilo de la misma manera que para el Ejemplo 13, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(3-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,1 mmol) obtenida en el Ejemplo 53, (I), el compuesto del título (13 mg, rendimiento de un 23 %) se obtuvo en forma de un polvo de color marrón pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,14 (1H, d, J = 12 Hz), 3,72 (1H, d, J = 12 Hz), 3,79 (2H, s), 7,0-7,1 (3H, m), 7,3-7,5 (3H, m), 7,47 (1H, s), 7,5-7,7 (4H, m), 7,82 (1H, d, J = 8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 9 Hz), 8,24 (1H, d, J = 9 Hz), 10,33 (1H, s), 10,90 (1H, s).

Ejemplo 90

5-[4-(2-Metil-2-fenoxipropionilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El ácido 2-metil-2-fenoxipropiónico (34 mg, 0,189 mmol) se preparó en cloruro de ácido de manera convencional. Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y el cloruro de ácido 2-metil-2-fenoxipropiónico mencionado anteriormente, el compuesto del título (46 mg, rendimiento de un 100 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,54 (6H, s), 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9 Hz), 6,9-7,1 (2H, m), 7,16 (2H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,4 (2H, m), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 7,76 (2H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,16 (1H, s), 10,88 (1H, s a).

Ejemplo 91

5-[4-(2-terc-Butilbenzoilamino)fenil]-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona

El ácido 2-terc-butylbenzoico (24 mg, 0,135 mmol) se preparó en cloruro de ácido de manera convencional. Usando la 5-(4-aminofenil)-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona (20 mg, 0,066 mmol) obtenida en el Ejemplo 64, y el cloruro de terc-butylbenzoilo (24 mg, 0,135 mmol) mencionado anteriormente, el compuesto del título (30 mg, rendimiento de un 99 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,39 (9H, s), 3,78 (1H, d, J = 10 Hz), 4,56 (1H, d, J = 10 Hz), 7,2-7,4 (3H, m), 7,3-7,5 (1H, m), 7,54 (3H, d, J = 9 Hz), 7,6-7,8 (5H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 8,3-8,4 (1H, m), 10,61 (1H, s), 10,81 (1H, s).

Ejemplo 92

5-[4-[(3-Dimetilaminobenzoil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El ácido 3-dimetilaminobenzoico (50 mg, 0,3 mmol) se trató cloruro de oxalilo con de la misma manera que para el Ejemplo 40, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,1 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), el compuesto del título (17 mg, rendimiento de un 37 %) se obtuvo en forma de cristales de color marrón pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,97 (6H, s), 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 6,93 (1H, d, J = 9 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,3 (4H, m), 7,32 (1H, t, J = 8 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9 Hz), 7,84 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 10,25 (1H, s), 10,89 (1H, s).

Ejemplo 93

5-[4-(4-Yodo-2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), and 4-yodo-2-metoxicloruro de benzoilo, el compuesto del título (rendimiento de un 93 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 3,89 (3H, s), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8 Hz), 7,51 (1H, s), 7,58 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,76 (2H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz), 10,22 (1H, s a), 10,88 (1H, s a).

Ejemplo 94

5-[4-(6-Fluoro-2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-fluoro-6-metoxibenzoilo, el compuesto del título (rendimiento de un 78 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 3,82 (3H, s), 6,90 (1H, t, J = 8 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9 Hz), 7,4-7,5 (1H, m), 7,59 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,75 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz), 10,64 (1H, s), 10,88 (1H, s a).

Ejemplo 95

5-[4-(2-Hidroxi-4-yodobenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-[4-(4-yodo-2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 93, el compuesto del título (rendimiento de un 26 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

5 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2 Hz), 7,5-7,7 (4H, m), 7,76 (2H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,43 (1H, s), 10,89 (1H, s), 11,82 (1H, s a).

Ejemplo 96

10 5-[4-(6-Fluoro-2-hidroxi-amino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-[4-(6-fluoro-2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 94, el compuesto del título (rendimiento de un 98 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 6,70 (1H, t, J = 9 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,58 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,76 (2H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,34 (1H, s a), 10,57 (1H, s), 10,88 (1H, s).

Ejemplo 97

20 5-[4-(2-Fluorobenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

25 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,101 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-fluorobenzoilo (32 mg, 0,202 mmol), el compuesto del título (30 mg, rendimiento de un 67 %) se obtuvo en forma de cristales de color blanco de la misma manera que los del Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,72 (1H, d, J = 12 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,4 (4H, m), 7,5-7,7 (5H, m), 7,79 (2H, d, J = 9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,59 (1H, s), 10,93 (1H, s).

30 Ejemplo 98

5-[4-(2-Dimetilaminobenzoil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

35 El ácido 2-dimetilaminobenzoico (50 mg, 0,3 mmol) se trató con cloruro de oxalilo de la misma manera que para el Ejemplo 40, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,1 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), el compuesto del título (38 mg, rendimiento de un 82 %) se obtuvo en forma de cristales de color amarillo pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,79 (6H, s), 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 7,04 (1H, d, J = 9 Hz), 7,09 (1H, t, J = 8 Hz), 7,2-7,3 (3H, m), 7,46 (1H, dt, J = 2 Hz, 8 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,8 (3H, m), 7,80 (2H, d, J = 8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 9 Hz), 10,89 (1H, s), 11,37 (1H, s).

Ejemplo 99

45 5-[4-(2-Metoxi-6-metilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

50 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-metoxi-6-metilbenzoilo, el compuesto del título (rendimiento de un 61 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

55 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,23 (3H, s), 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 3,76 (3H, s), 6,87 (1H, d, J = 8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 7,78 (2H, d, J = 8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,43 (1H, s a), 10,87 (1H, s a).

Ejemplo 100

5-[4-(2-Hidroxi-6-metilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

60 Usando la 5-[4-(2-metoxi-6-metilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona, el compuesto del título (rendimiento de un 67 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

65 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,22 (3H, s), 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,10 (1H, t, J = 8 Hz), 7,17 (2H, d, J = 9 Hz), 7,58 (1H, t, J = 8 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 9 Hz), 7,79 (2H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 9,65 (1H, br s), 10,37 (1H, s a), 10,87 (1H, s a).

Ejemplo 101**5-[4-[3-(2-Metilfenil)propionilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de ácido 3-(2-metilfenil)propiónico (0,114 mmol), el compuesto del título (28 mg, rendimiento de un 64 %) se obtuvo en forma de cristales de color blanco de la misma manera que los del Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,29 (3H, s), 2,58 (2H, t, J = 8 Hz), 2,88 (2H, t, J = 8 Hz), 3,12 (1H, d, J = 12 Hz), 3,67 (1H, d, J = 12 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9 Hz), 7,0-7,2 (6H, m), 7,5-7,7 (5H, m), 7,90 (1H, d, J = 8 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8 Hz), 10,07 (1H, s a), 10,89 (1H, s a).

Ejemplo 102**5-(4-Fenilcarbamoilfenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona****(1) 4-(1-Aminonaftalen-2-ilamino)benzoato de etilo**

Usando 4-(1-nitronaftalen-2-ilamino)benzoato de etilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (2).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,35 (3H, t, J = 7 Hz), 4,32 (2H, c, J = 7 Hz), 4,36 (2H, s a), 5,62 (1H, s a), 6,66 (2H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,4 (2H, m), 7,4-7,6 (2H, m), 7,8-7,9 (4H, m).

(2) 4-[1-(3-Etoxi-3-oxopropanamido)naftalen-2-ilamino]benzoato de etilo

Usando 4-(1-aminonaftalen-2-ilamino)benzoato de etilo, el compuesto del título se obtuvo, de la misma manera que para el Ejemplo 1, (3).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,36 (3H, t, J = 7 Hz), 1,37 (3H, t, J = 7 Hz), 3,66 (2H, s), 4,33 (2H, c, J = 7 Hz), 4,33 (2H, c, J = 7 Hz), 6,9-7,0 (2H, m), 7,06 (1H, s), 7,45 (1H, t, J = 7 Hz), 7,56 (1H, dt, J = 1 Hz, 8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 9 Hz), 7,78 (1H, d, J = 9 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8 Hz), 9,62 (1H, s).

(3) 4-[2,4-Dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-5(2H)-il] benzoato de etilo

Usando 4-[1-(3-etoxi-3-oxopropanamido)naftalen-2-ilamino]benzoato de etilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (3).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,39 (3H, t, J = 7 Hz), 3,63 (2H, s), 4,39 (2H, c, J = 7 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9 Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,5-7,8 (3H, m), 7,87 (1H, d, J = 8 Hz), 8,0-8,2 (3H, m), 8,68 (1H, s).

(4) Ácido 4-[2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-5(2H)-il]benzoico

El 4-[2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-5(2H)-il]benzoato de etilo (1,19 g, 3,18 mmol) obtenido en el Ejemplo 102, (3), e hidróxido sódico acuoso 8 N (1,00 ml 8,00 mmol) se agitaron a temperatura ambiente en etanol (10 ml) y agua (5 ml). Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, se realizó un tratamiento posterior de manera convencional para obtener el compuesto del título (905 mg, rendimiento de un 82 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,17 (1H, d, J = 12 Hz), 3,75 (1H, d, J = 12 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 7,35 (2H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,8 (3H, m), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 7,99 (2H, d, J = 9 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8 Hz), 10,93 (1H, s).

(5) 5-(4-Fenilcarbamoilfenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El ácido 4-[2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-5(2H)-il]benzoico (50 mg, 0,144 mmol) obtenido en el Ejemplo 102, (4), WSC-HCl (39 mg, 0,202 mmol), HOBt (31 mg, 0,202 mmol), N-metilmorfolina (47 µl, 0,432 mmol) y anilina (14 µl, 0,158 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante 16 horas en DMF anhidra (1,5 ml). La mezcla de reacción se trató posteriormente de manera convencional para dar el compuesto del título (30 mg, rendimiento de un 49 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,18 (1H, d, J = 12 Hz), 3,75 (1H, d, J = 12 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9 Hz), 7,10 (1H, t, J = 7 Hz), 7,3-7,4 (4H, m), 7,5-7,8 (5H, m), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 8,01 (2H, d, J = 8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8 Hz), 10,30 (1H, s a), 10,93 (1H, s a).

Ejemplo 103

5-(4-Bencilcarbamoilfenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando el ácido 4-[2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-5(2H)-il]benzoico obtenido en el Ejemplo 102, (4), y bencilamina, el compuesto del título (rendimiento de un 56 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 102, (5).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,74 (1H, d, J = 12 Hz), 4,48 (2H, d, J = 6 Hz), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,4 (7H, m), 7,5-7,7 (3H, m), 7,9-8,0 (3H, m), 8,27 (1H, d, J = 8 Hz), 9,09 (1H, t, J = 6 Hz), 10,91 (1H, s a).

Ejemplo 104**5-[4-[3-(2-Metilfenil)propenoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de ácido 2-metilcinámico (0,114 mmol), el compuesto del título (18 mg, rendimiento de un 41 %) se obtuvo en forma de cristales de color blanco de la misma manera que los del Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,42 (3H, s), 3,17 (1H, d, J = 12 Hz), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 6,80 (1H, d, J = 16 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8 Hz), 7,2-7,3 (3H, m), 7,6-7,7 (4H, m), 7,7-7,9 (3H, m), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 10,50 (1H, s a), 10,93 (1H, s a).

Ejemplo 105**5-[4-[3-(2-Clorofenil)propionilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3) (35 mg, 0,110 mmol) y cloruro de ácido 3-(2-clorofenil)propiónico (0,132 mmol), el compuesto del título (30 mg, rendimiento de un 56 %) se obtuvo en forma de cristales de color blanco de la misma manera que los del Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,67 (2H, t, J = 8 Hz), 3,03 (2H, t, J = 8 Hz), 3,14 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,5 (1H, m), 7,5-7,7 (5H, m), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8 Hz), 10,16 (1H, s a), 10,92 (1H, s a).

Ejemplo 106**5-[4-(2-Yodobenzoil)aminofenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

El ácido 2-yodobenzoico (74 mg, 0,3 mmol) se trató con cloruro de tionilo de la misma manera que para el Ejemplo 13, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(4-aminofenil)-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (64 mg, 0,2 mmol) obtenida en el Ejemplo 55, (6), el compuesto del título (45 mg, rendimiento de un 41 %) se obtuvo en forma de cristales de color blanquecino de la misma manera que los del Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,5-2,8 (3H, m), 2,8-3,0 (1H, m), 3,04 (1H, d, J = 12 Hz), 3,56 (1H, d, J = 12 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz), 7,23 (1H, ddd, J = 2 Hz, 7 Hz, 8 Hz), 7,4-7,6 (2H, m), 7,54 (2H, d, J = 9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 9,86 (1H, s), 10,52 (1H, s).

Ejemplo 107**5-[4-[(1-Metil-1H-pirrol-2-ilacetil)amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

El ácido 1-metilpirrol-2-acético (14 mg, 0,1 mmol), la 5-(4-aminofenil)-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (16 mg, 0,05 mmol) obtenida en el Ejemplo 55, (6), dimetilformamida (1 ml), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (14 mg, 0,1 mmol) y clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (19 mg, 0,1 mmol) se mezclaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Esta mezcla de reacción se añadió con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, a continuación se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 1/50), y a continuación se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (6 mg, rendimiento de un 28 %) en forma de cristales de color ligeramente marrón.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,5-2,8 (3H, m), 2,8-3,0 (1H, m), 3,02 (1H, d, J = 12 Hz), 3,54 (1H, d, J = 12 Hz), 3,56 (3H, s), 3,64 (2H, s), 5,8-6,0 (2H, m), 6,6-6,7 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 7,08 (2H, d,

J = 9 Hz), 7,61 (2H, d, J = 9 Hz), 9,85 (1H, s), 10,16 (1H, s).

Ejemplo 108

5 5-[4-(2-Clorobencil)carbamoilfenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando el ácido 4-[2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-5(2H)-il]benzoico obtenido en el Ejemplo 102, (4), y 2-clorobencilamina, el compuesto del título (rendimiento de un 15 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 102, (5).

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,17 (1H, d, J = 12 Hz), 3,74 (1H, d, J = 12 Hz), 4,54 (2H, d, J = 6 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,7 (9H, m), 7,92 (1H, d, J = 7 Hz), 7,97 (2H, d, J = 9 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8 Hz), 9,09 (1H, t, J = 6 Hz), 10,91 (1H, s a).

15 Ejemplo 109

5-[4-[3-(2-Clorofenil)propenoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

20 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3) (40 mg, 0,126 mmol) y cloruro de ácido 2-clorocinámico (0,151 mmol), el compuesto del título (30 mg, rendimiento de un 50 %) se obtuvo en forma de cristales de color blanco de la misma manera que los del Ejemplo 1, (4).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,17 (1H, d, J = 12 Hz), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 6,9-7,1 (2H, m), 7,21 (2H, d, J = 9 Hz), 7,4-7,5 (2H, m), 7,5-7,6 (2H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,80 (3H, t, J = 9 Hz), 7,8-7,9 (2H, m), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 10,72 (1H, s a), 10,94 (1H, s a).

Ejemplo 110

5-[4-(2-Clorofenil)carbamoilfenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

30 Usando el ácido 4-[2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-5(2H)-il]benzoico obtenido en el Ejemplo 102, (4), y 2-cloroanilina, el compuesto del título (rendimiento de un 15 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 102, (5).

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,18 (1H, d, J = 12 Hz), 3,76 (1H, d, J = 12 Hz), 6,99 (1H, d, J = 9 Hz), 7,30 (1H, t, J = 8 Hz), 7,3-7,8 (8H, m), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 8,05 (2H, d, J = 8 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8 Hz), 10,13 (1H, s a), 10,93 (1H, s a).

40 Ejemplo 111

5-[4-(6-Bromo-2,3-metilendioxiibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

45 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-carbonilo, el compuesto del título (rendimiento de un 64 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

50 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 6,13 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 8 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,8 (5H, m), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,77 (1H, s a), 10,87 (1H, s a).

Ejemplo 112

5-[4-(6-Bromo-2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

55 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-bromo-6-metoxibenzoilo, el compuesto del título (rendimiento de un 76 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

60 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 3,81 (3H, s), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8 Hz), 7,36 (1H, t, J = 9 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,8 (4H, m), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,60 (1H, s a), 10,88 (1H, s a).

Ejemplo 113

65 5-[4-[2-terc-Butilbenzoil)amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

El benzoato de 2-terc-butilo (43 mg, 0,24 mmol) se trató con cloruro de tionilo de la misma manera que para el Ejemplo 13, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(4-aminofenil)-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (64 mg, 0,2 mmol) obtenida en el Ejemplo 55, (6), el compuesto del título (81 mg, rendimiento de un 85 %) se obtuvo en forma de cristales de color ligeramente marrón de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,39 (9H, s), 1,6-1,9 (4H, m), 2,5-2,8 (3H, m), 2,8-3,0 (1H, m), 3,04 (1H, d, J = 12 Hz), 3,55 (1H, d, J = 12 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,4 (2H, m), 7,40 (1H, dt, J = 2 Hz, 8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8 Hz), 7,74 (2H, d, J = 9 Hz), 9,85 (1H, s), 10,50 (1H, s).

Ejemplo 114

5-[2-(2-Yodobenzoil)aminopiridin-5-il]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

(1) 5-(2,4-Dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-5(2H)-il)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo

Usando la 2-amino-5-nitropiridina como el material de partida, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 42, (1).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,49 (9H, s), 3,62 (2H, s), 6,99 (1H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,8 (4H, m), 7,8-8,0 (1H, m), 8,03 (1H, d, J = 9 Hz), 8,1-8,2 (2H, m), 9,06 (1H, s a).

(2) 5-[2-(2-Yodobenzoil)aminopiridin-5-il]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando el 5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-5(2H)-il)piridin-2-ilcarbamato de terc-butilo obtenido anteriormente, la 5-(6-aminopiridin-3-il)-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (15 mg, 0,047 mmol) obtenida de la misma manera que para el Ejemplo 42, (2), y 2-yodocloruro de benzoilo (0,07 mmol), el compuesto del título (3 mg, rendimiento de un 38 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,63 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,13 (1H, t, J = 8 Hz), 7,42 (1H, t, J = 8 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 7,8-8,0 (2H, m), 8,10 (2H, d, J = 8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 9 Hz), 8,5-8,7 (2H, m).

Ejemplo 115

5-[4-(6-Bromo-2-hidroxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-[4-(6-bromo-2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 112, el compuesto del título (rendimiento de un 32 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz), 7,58 (1H, t, J = 8 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 7,76 (2H, d, J = 9 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,24 (1H, s a), 10,60 (1H, s a), 10,86 (1H, s a).

Ejemplo 116

5-[4-(6-Cloro-2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-cloro-6-metoxibenzoilo, el compuesto del título (rendimiento de un 76 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 3,81 (3H, s), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8 Hz), 7,12 (1H, d, J = 8 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7 Hz), 7,66 (1H, t, J = 8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 9 Hz), 7,69 (1H, d, J = 9 Hz), 7,75 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,61 (1H, s a), 10,86 (1H, s a).

Ejemplo 117

5-[4-(2-Yodobenzoilamino)fenil]-1H-[1,4]diazepino[2,3-h]quinolin-2,4(3H,5H)-diona

(1) 5-(4-Aminofenil)-1H-[1,4]diazepino[2,3-h]quinolin-2,4(3H,5H)-diona

Usando 7-hidroxi-8-nitroquinolina como el material de partida, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 42, (1) y (2).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,61 (2H, s), 3,81 (2H, s a), 6,69 (2H, d, J = 9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 9 Hz), 7,13 (1H, d, J = 9 Hz), 7,45 (2H, d, J = 9 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 4 Hz, 8 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 8,91 (1H, dd, J = 1 Hz, 4 Hz), 9,51 (1H, s a).

5

(2) 5-[4-(2-Yodobenzoilamino)fenil]-1H-[1,4]diazepino[2,3-h]quinolin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-[1,4]diazepino[2,3-h]quinolon-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,097 mmol) obtenida anteriormente, y cloruro de 2-yodobenzoilo (0,14 mmol), el compuesto del título (10 mg, rendimiento de un 19 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

10

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,2-3,5 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,4 (3H, m), 7,4-7,6 (2H, m), 7,6-7,7 (1H, m), 7,71 (1H, d, J = 9 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8 Hz), 9,00 (1H, d, J = 5 Hz), 10,25 (1H, s), 10,56 (1H, s).

15

Ejemplo 118

5-[4-(6-Cloro-2-hidroxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-[4-(6-cloro-2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 116, el compuesto del título (rendimiento de un 80 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

20

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz), 7,23 (1H, t, J = 8 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,76 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,25 (1H, s a), 10,62 (1H, s a), 10,87 (1H, s a).

25

Ejemplo 119

5-[4-(2-Hidroxi-6-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

30

(1) 5-[4-(2,6-Dimetoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2,6-dimetoxibenzoilo, el compuesto del título (rendimiento de un 71 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

35

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 3,76 (3H, s), 3,76 (3H, s), 6,73 (2H, d, J = 8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9 Hz), 7,35 (1H, t, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 7,76 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,34 (1H, s a), 10,86 (1H, s a).

40

(2) 5-[4-(2-Hidroxi-6-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-[4-(2,6-dimetoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

45

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 3,80 (3H, s), 6,53 (1H, d, J = 8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,18 (2H, d, J = 9 Hz), 7,22 (1H, t, J = 8 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 9 Hz), 7,76 (2H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,36 (1H, s a), 10,65 (1H, s a), 10,87 (1H, s a).

50

Ejemplo 120

5-[4-[2-Metoxi-6-(trifluorometil)benzoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-metoxi-6-(trifluorometil)benzoilo, el compuesto del título (rendimiento de un 74 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

55

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 3,86 (3H, s), 7,03 (1H, d, J = 8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,8 (6H, m), 7,91 (1H, d, J = 9 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz), 10,61 (1H, s a), 10,87 (1H, s a).

60

Ejemplo 121

5-[4-[2-Hidroxi-6-(trifluorometil)benzoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

65

Usando la 5-[4-[2-metoxi-6-(trifluorometil)benzoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,3 (4H, m), 7,45 (1H, t, J = 8 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,8 (4H, m), 7,92 (1H, d, J = 7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,43 (1H, s a), 10,56 (1H, s a), 10,87 (1H, s a).

Ejemplo 122

5-[4-[(2-Isopropenilbenzoil)amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

La 5-[4-(2-Yodobenzoil)aminofenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (55 mg, 0,1 mmol) obtenida en el Ejemplo 106, éster de pinacol del ácido isopropenilborónico (20 mg, 0,12 mmol), complejo de dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II)-diclorometano (1:1, 0,8 mg, 1 μmol), carbonato de cesio (65 mg, 0,2 mmol), y dimetilformamida seca (1 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Esta mezcla de reacción se añadió con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 1/50), y a continuación se recristalizó a partir de acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título (5 mg, rendimiento de un 11 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,07 (3H, s), 2,5-2,8 (3H, m), 2,8-3,0 (1H, m), 3,03 (1H, d, J = 12 Hz), 3,55 (1H, d, J = 12 Hz), 4,97 (1H, s), 5,09 (1H, s), 6,65 (1H, d, J = 9 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9 Hz), 7,10 (2H, d, J = 9 Hz), 7,3-7,5 (4H, m), 7,70 (2H, d, J = 9 Hz), 9,85 (1H, s), 10,34 (1H, s).

Ejemplo 123

5-[4-[(2-Isopropilbenzoil)amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

La 5-[4-[(2-isopropenilbenzoil)amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (2,0 mg, 43 μmol) obtenida en el Ejemplo 122 se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y metanol (0,5 ml), la solución se añadió con óxido de platino (0,1 mg), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas en una atmósfera de hidrógeno. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 1/100) para dar el compuesto del título (1,5 mg, rendimiento de un 74 %) en forma de un polvo de color marrón pálido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,28 (6H, d, J = 7 Hz), 1,7-2,1 (4H, m), 2,5-2,9 (4H, m), 3,39 (1H, m), 3,50 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,3 (4H, m), 7,3-7,6 (5H, m), 7,65 (1H, d, J = 8 Hz).

Ejemplo 124

5-[4-[2-Cloro-5-(metiltio)benzoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (50 mg, 0,16 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-cloro-5-metiltiobenzoilo (0,24 mmol), el compuesto del título (39 mg, rendimiento de un 49 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,52 (3H, s), 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9 Hz), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,77 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,64 (1H, a), 10,87 (1H, s).

Ejemplo 125

5-[4-[2-(Metiltio)benzoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-metiltio benzoilo (0,24 mmol), el compuesto del título (22 mg, rendimiento de un 20 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,49 (3H, s), 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7 Hz), 7,4-7,5 (2H, m), 7,59 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,78 (2H, d, J = 8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,45 (1H, s), 10,87 (1H, s).

Ejemplo 126

5-[4-[3-(Metiltio)benzoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 3-metiltiobenzóilo (0,24 mmol), el compuesto del título (69 mg, rendimiento de un 92 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,54 (3H, s), 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz), 7,4-7,5 (2H, m), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,6-7,7 (3H, m), 7,7-7,9 (3H, m), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,39 (1H, s), 10,88 (1H, s).

Ejemplo 127

5-[4-[2-Etil-6-metoxibenzoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (50 mg, 0,16 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-etil-5-metoxibenzoilo (0,24 mmol), el compuesto del título (69 mg, rendimiento de un 90 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,16 (3H, t, J = 8 Hz), 2,57 (2H, c, J = 8 Hz), 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 3,77 (3H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,18 (2H, d, J = 9 Hz), 7,33 (1H, t, J = 8 Hz), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,78 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,43 (1H, s), 10,86 (1H, s).

Ejemplo 128

5-[4-(3-Metanosulfonilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

La 5-[4-[3-(metiltio)benzoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (20 mg, 0,043 mmol) obtenida en el Ejemplo 126 se disolvió en dimetilformamida (0,4 ml), la solución se añadió con ácido m-cloroperbenzoico (16 mg, 0,065 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua, y solución salina saturada. El disolvente de la fase orgánica se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1) para dar el compuesto del título (13 mg, rendimiento de un 61 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,10 (3H, s), 3,5-3,6 (2H, m), 6,9-7,1 (3H, m), 7,4-7,6 (4H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,79 (1H, d, J = 8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 7 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 7 Hz), 8,51 (1H, s), 9,02 (1H, s a), 9,44 (1H, s a).

Ejemplo 129

6-Etil-1-[4-(2-yodobenzoil)aminofenil]-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona

(1) 4-(2-amino-3-etilfenilamino)fenilcarbamato de terc-butilo

Usando 4-(3-etil-2-nitrofenilamino)fenilcarbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (2).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,28 (3H, t, J = 7 Hz), 1,50 (9H, s), 2,57 (2H, c, J = 7 Hz), 3,75 (2H, s a), 5,04 (1H, s a), 6,26 (1H, s a), 6,6-6,8 (3H, m), 6,9-7,0 (2H, m), 7,17 (2H, d, J = 8 Hz).

(2) 3-[2-[4-(terc-Butoxicarbonilamino)fenilamino]-6-etilfenilamino]-3-oxopropionato de etilo

Usando 4-(2-amino-3-etilfenilamino)fenilcarbamato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (3).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,22 (3H, t, J = 7 Hz), 1,32 (3H, t, J = 7 Hz), 1,51 (9H, s), 2,64 (2H, c, J = 7 Hz), 3,53 (2H, s), 4,26 (2H, c, J = 7 Hz), 6,21 (1H, s), 6,33 (1H, s a), 6,8-6,9 (1H, m), 6,96 (2H, d, J = 9 Hz), 7,0-7,3 (4H, m), 8,73 (1H, s).

(3) 4-(6-Etil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)fenilcarbamato de terc butilo

Usando 3-[2-[4-(terc-butoxicarbonilamino)fenilamino]-6-etilfenilamino]-3-oxopropionato de etilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (3).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,30 (3H, t, J = 7 Hz), 1,51 (9H, s), 2,7-2,8 (2H, m), 3,49 (2H, s), 6,51 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 7 Hz), 7,0-7,2 (4H, m), 7,38 (2H, d, J = 9 Hz), 7,48 (1H, s).

(4) 1-(4-Aminofenil)-6-etil-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando 4-(6-etil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)fenilcarbamatato de terc-butilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (3).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,14 (3H, t, J = 7 Hz), 2,64 (1H, dc, J = 8 Hz, 7 Hz), 2,89 (1H, dc, J = 8 Hz, 7 Hz), 3,00 (1H, d, J = 12 Hz), 3,46 (1H, d, J = 12 Hz), 5,20 (2H, s a), 6,54 (2H, d, J = 8 Hz), 6,77 (3H, d, J = 8 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 9,93 (1H, s).

(5) 6-Etil-1-[4-(2-yodobenzoil)aminofenil]-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando 1-(4-aminofenil)-6-etil-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona, y cloruro de 2-yodobenzoilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,16 (3H, t, J = 7 Hz), 2,6-3,0 (2H, m), 3,06 (1H, d, J = 12 Hz), 3,55 (1H, d, J = 12 Hz), 6,77 (1H, d, J = 7 Hz), 7,0-7,3 (5H, m), 7,4-7,6 (2H, m), 7,75 (2H, d, J = 9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 10,02 (1H, s), 10,53 (1H, s).

Ejemplo 130**5-[4-[2-Etil-6-hidroxibenzoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

Usando la 5-[4-[2-etil-6-metoxibenzoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (20 mg, 0,042 mmol) obtenida en el Ejemplo 127, el compuesto del título (12 mg, rendimiento de un 61 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,15 (3H, t, J = 8 Hz), 2,55 (2H, c, J = 8 Hz), 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 6,73 (2H, t, J = 8 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,2 (3H, m), 7,59 (1H, t, J=8 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,79 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 9 Hz), 9,58 (1H, s a), 10,37 (1H, s), 10,86 (1H, s a).

Ejemplo 131**5-[4-(3-Metanosulfinilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

La 5-[4-[3-(metiltio)benzoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (20 mg, 0,043 mmol) obtenida en el Ejemplo 126 se disolvió en dimetilformamida (0,4 ml), la solución se añadió con ácido m-cloroperbenzoico (11 mg, 0,03 mmol) a -20 °C, y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se añadió con acetato de etilo a -20 °C, la fase orgánica se lavó con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, agua, y solución salina saturada. El disolvente de la fase orgánica se evaporó a presión reducida, y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1) para obtener el compuesto del título (8 mg, rendimiento de un 38 %).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,77 (3H, s), 3,57 (2H, s), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,5-7,8 (7H, m), 7,82 (1H, d, J = 8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 7 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, s), 8,92 (1H, s a), 9,27 (1H, s a).

Ejemplo 132**5-[4-(2-Cloro-5-metanosulfinilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

Usando la 5-[4-[2-cloro-5-(metiltio)benzoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (20 mg, 0,04 mmol) obtenida en el Ejemplo 124, el compuesto del título (7 mg, rendimiento de un 34 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 131.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,75 (3H, s), 3,55 (1H, d, J = 11 Hz), 3,59 (1H, d, J = 11 Hz), 7,04 (1H, d, J = 9 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,8 (7H, m), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8 Hz), 8,46 (1H, s), 8,69 (1H, s).

Ejemplo 133**5-[4-(2-Metanosulfinilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

Usando la 5-[4-[2-(metiltio)benzoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (20 mg, 0,043 mmol) obtenida en el Ejemplo 125, el compuesto del título (9 mg, rendimiento de un 43 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 131.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,92 (3H, s), 3,59 (2H, s), 6,99 (1H, dd, J = 3, 9 Hz), 7,15 (2H, t, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (5H, m), 7,71 (2H, c, J = 8 Hz), 7,84 (2H, dd, J = 8 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 4, 9 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 4 Hz, 8 Hz), 8,7-8,9 (1H, m), 9,0-9,1 (1H, m).

5 Ejemplo 134

Clorhidrato de 5-[4-[[2-(4-morfolinil)acetil]amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

10 (1) 5-[4-[[2-(Cloroacetil)amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

La 5-(4-aminofenil)-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (64 mg, 0,2 mmol) obtenida en el Ejemplo 55, (6), e hidrogenocarbonato sódico (50 mg, 0,6 mmol) se suspendieron en cloroformo (6,4 ml), la suspensión se añadió con cloruro de cloroacetilo (38 µl, 0,48 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas. Esta mezcla de reacción se añadió con agua, la mezcla se agitó durante 10 minutos, y a continuación la fase de cloroformo se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se lavó con acetato de etilo y a continuación con hexano para dar el compuesto del título (74 mg, rendimiento de un 41 %) en forma de cristales de color blanquecino.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,5-2,8 (3H, m), 2,8-3,0 (1H, m), 3,03 (1H, d, J = 12 Hz), 3,55 (1H, d, J = 12 Hz), 4,25 (2H, s), 6,62 (1H, d, J = 8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8 Hz), 7,62 (2H, d, J = 9 Hz), 9,86 (1H, s), 10,39 (1H, s).

25 (2) Clorhidrato de 5-[4-[[2-(4-morfolinil)acetil]amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Se mezclaron 5-[4-[[2-(cloroacetil)amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (27 mg, 0,068 mmol), morfolina (30 mg, 0,34 mmol) y etanol (6,8 ml), y la mezcla se calentó a reflujo mediante calentamiento durante 8 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se lavó varias veces con agua para dar 5-[4-[[2-(4-morfolinil)acetil]amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (28 mg, 0,062 mmol).

Este compuesto se disolvió en cloroformo (3 ml) y metanol (1 ml), y la solución se añadió con una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (0,03 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se concentró dos veces a partir de acetato de etilo a presión reducida, y a continuación se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (30 mg, rendimiento de un 91 %) en forma de una sustancia amorfa de color gris.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,5-2,8 (3H, m), 2,8-3,0 (1H, m), 3,03 (1H, d, J = 12 Hz), 3,2-3,6 (4H, m), 3,55 (1H, d, J = 12 Hz), 3,7-4,1 (4H, m), 4,21 (2H, s), 6,61 (1H, d, J = 8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8 Hz), 7,15 (2H, d, J = 9 Hz), 7,65 (2H, d, J = 9 Hz), 9,88 (1H, s), 10,67 (1H, s a), 11,01 (1H, s).

40 Ejemplo 135

5-[4-(2-Cloro-6-metoxibenzoilamino)fenil]-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona

45 Usando la 5-(4-aminofenil)-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona (40 mg, 0,13 mmol) obtenida en el Ejemplo 64, y cloruro de 2-cloro-6-metoxibenzoilo (0,2 mmol), el compuesto del título (51 mg, rendimiento de un 54 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

50 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,78 (1H, d, J = 10 Hz), 3,81 (3H, s), 4,55 (1H, d, J = 10 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,31 (1H, d, J = 9 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8 Hz), 7,53 (2H, d, J = 8 Hz), 7,6-7,8 (5H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 8,36 (1H, d, J = 9 Hz), 10,69 (1H, s), 10,80 (1H, s).

Ejemplo 136

55 **5-[4-[[3-(Cloropiridin-2-il)carbonil]amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

El ácido 3-cloropiridin-2-carboxílico (47 mg, 0,3 mmol) se trató con cloruro de tionilo en dicloroetano, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (63 mg, 0,2 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), el compuesto del título (41 mg, rendimiento de un 45 %) se obtuvo en forma de cristales de color marrón pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

60 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,61 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 4 Hz, 8 Hz), 7,5-7,6 (2H, m), 7,68 (1H, t, J = 8 Hz), 7,77 (2H, d, J = 9 Hz), 7,8-7,9 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz), 8,51 (1H, dd, J = 1 Hz, 4 Hz), 9,94 (1H, s), 9,99 (1H, s).

65

Ejemplo 137

5-[4-(2-Cloro-6-hidroxi-benzoilamino)fenil]-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona

5 Usando la 5-[4-(2-cloro-6-metoxibenzoilamino)fenil]-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona (46 mg, 0,098 mmol) obtenida en el Ejemplo 135, el compuesto del título (36 mg, rendimiento de un 81 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,78 (1H, d, J = 10 Hz), 4,55 (1H, d, J = 10 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8 Hz), 7,24 (1H, t, J = 8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 9 Hz), 7,52 (2H, d, J = 9 Hz), 7,6-7,8 (5H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 8,36 (1H, d, J = 10 Hz), 10,27 (1H, s), 10,60 (1H, s), 10,80 (1H, s).

Ejemplo 138**5-[4-(3-Cloro-2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

15 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 3-cloro-2-metoxi benzoilo, el compuesto del título (rendimiento de un 9 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 3,84 (3H, s), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8 Hz), 7,26 (1H, t, J = 8 Hz), 7,4-7,7 (5H, m), 7,78 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,54 (1H, s), 10,88 (1H, s a).

Ejemplo 139**5-[4-[(3-Metilpiridin-2-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

25 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de ácido 3-metilpícolínico, el compuesto del título (rendimiento de un 87 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

30 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,57 (3H, s), 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 4 Hz, 7 Hz), 7,59 (1H, t, J = 8 Hz), 7,6-7,7 (3H, m), 7,81 (1H, d, J = 8 Hz), 7,8-8,0 (3H, m), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 8,54 (1H, d, J = 4 Hz), 10,68 (1H, s), 10,89 (1H, s).

Ejemplo 140**5-[4-[(3-Cloropiridin-2-il)carbonil]amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

40 El ácido 3-cloropiridin-2-carboxílico (47 mg, 0,3 mmol) se trató con tionilo en dicloroetano, y a continuación, usando el compuesto resultante junto con la 5-(4-aminofenil)-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (64 mg, 0,2 mmol) obtenida en el Ejemplo 55, (6), el compuesto del título (72 mg, rendimiento de un 53 %) se obtuvo en forma de un polvo de color marrón pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

45 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,5-2,8 (3H, m), 2,8-3,0 (1H, m), 3,04 (1H, d, J = 12 Hz), 3,57 (1H, d, J = 12 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 4 Hz, 8 Hz), 7,78 (2H, d, J = 9 Hz), 8,11 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 8,63 (1H, dd, J = 1 Hz, 4 Hz), 9,89 (1H, s), 10,78 (1H, s).

Ejemplo 141**5-[4-(3-Cloro-2-hidroxi-benzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

55 Usando la 5-[4-(3-cloro-2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 138, el compuesto del título (rendimiento de un 77 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

60 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,72 (1H, d, J = 12 Hz), 7,01 (2H, d, J = 9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,7 (3H, m), 7,77 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 7 Hz), 8,00 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 10,68 (1H, s a), 10,90 (1H, s).

Ejemplo 142**5-[4-[(3-Hidroxipiridin-2-il)carbonil]amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

65

5-(4-Aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (63 mg, 0,2 mmol), ácido 3-hidroxipiridin-2-carboxílico (33 mg, 0,24 mmol), dimetilacetamida seca (6 ml), trietilamina (0,07 ml 0,5 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (95 mg, 0,25 mmol) se mezclaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Esta mezcla de reacción se añadió con agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 1/100), y a continuación se lavó varias veces con acetato de etilo para dar el compuesto del título (37 mg, rendimiento de un 42 %) en forma de cristales de color blanco.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,18 (1H, d, J = 12 Hz), 3,72 (1H, d, J = 12 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 8 Hz), 7,72 (1H, d, J = 9 Hz), 7,9-8,0 (3H, m), 8,2-8,3 (2H, m), 10,91 (1H, s), 11,03 (1H, s), 12,03 (1H, s).

15 Ejemplo 143

5-[4-[(3-Vinilpiridin-2-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

20 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de ácido 3-vinilpicolínico, el compuesto del título (rendimiento de un 35 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 5,46 (1H, d, J = 11 Hz), 5,91 (1H, d, J = 17 Hz), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 11 Hz, 17 Hz), 7,5-7,8 (4H, m), 7,87 (2H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 8,61 (1H, dd, J = 1 Hz, 5 Hz), 10,74 (1H, s), 10,89 (1H, s).

Ejemplo 144

5-[4-[(3-Etilpiridin-2-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

30 La 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (100 mg, 0,315 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), HATU (180 mg, 0,473 mmol), trietilamina (132 μl, 0,945 mmol) y ácido 3-etilpicolínico (71 mg, 0,473 mmol) se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas en dimetilacetamida anhidra (10 ml). La mezcla de reacción se trató posteriormente de manera convencional para dar el compuesto del título (98 mg, rendimiento de un 69 %).

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,20 (3H, t, J = 7 Hz), 2,94 (2H, c, J = 7 Hz), 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 4 Hz, 8 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,8 (2H, m), 7,8-8,0 (4H, m), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 8,53 (1H, dd, J = 1 Hz, 4 Hz), 10,67 (1H, s), 10,89 (1H, s a).

40 Ejemplo 145

N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitrobenenosulfonamida

45 La 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (40 mg, 0,13 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-nitrobenenosulfonilo (42 mg, 0,19 mmol) se agitaron a 80 °C en piridina anhidra (1 ml). Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, se realizó un tratamiento posterior de manera convencional para obtener el compuesto del título (45 mg, rendimiento de un 71 %).

50 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,57 (2H, s), 6,93 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,2 (4H, m), 7,45 (1H, s), 7,5-7,8 (5H, m), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 7,87 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 7,93 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 8,65 (1H, s a).

Ejemplo 146

N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]bencenosulfonamida

55 La 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (10 mg, 0,0315 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de bencenosulfonilo (8,3 mg, 0,0473 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (1,0 ml). Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, se realizó el mismo tratamiento que para el Ejemplo 145 para dar el compuesto del título (14 mg, rendimiento de un 97 %) en forma de una sustancia amorfa de color ligeramente marrón.

60 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,57 (2H, s), 6,78 (1H, s a), 6,93 (1H, d, J = 9 Hz), 7,09 (2H, d, J = 9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz), 7,47 (2H, t, J = 8 Hz), 7,5-7,8 (3H, m), 7,69 (1H, t, J = 8 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9 Hz), 8,34 (1H, s a).

65 Ejemplo 147

3-Bromo-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]bencenosulfonamida

La 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3) (15 mg, 0,047 mmol) y cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (24 mg, 0,095 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (1,0 ml). Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, se realizó el mismo tratamiento que para el Ejemplo 145 para dar el compuesto del título (15 mg, rendimiento de un 60 %) en forma de una sustancia amorfa de color ligeramente marrón.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,58 (2H, s), 6,81 (1H, s a), 6,94 (1H, d, J = 9 Hz), 7,10 (2H, d, J = 9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 9 Hz), 7,35 (1H, t, J = 8 Hz), 7,5-7,8 (5H, m), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 7,92 (1H, t, J = 2 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8 Hz), 8,32 (1H, s a).

Ejemplo 148**N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-3-metoxibencenosulfonamida**

La 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (10 mg, 0,032 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo (13 mg, 0,063 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (1,0 ml). Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, se realizó el mismo tratamiento que para el Ejemplo 145 para obtener el compuesto del título (9 mg, rendimiento de un 59 %) en forma de una sustancia amorfa de color ligeramente marrón.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,57 (2H, s), 3,77 (3H, s), 6,59 (1H, s), 6,94 (1H, d, J = 9 Hz), 7,0-7,2 (5H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,5-7,7 (3H, m), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 8,03 (1H, d, J = 8 Hz), 8,14 (1H, s).

Ejemplo 149**N-[3-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]bencenosulfonamida**

(1) 5-(3-Bromofenil)-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona

Usando 1-nitro-2-naftoaldehído y 1-bromo-3-yodobenceno, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el método que se describe en el documento WO2008/023847.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,2-5,6 (2H, m), 7,2-7,4 (2H, m), 7,49 (1H, d, J = 8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8 Hz), 7,6-7,8 (3H, m), 7,78 (1H, s), 7,95 (1H, m), 8,13 (1H, m), 8,44 (1H, s).

(2) 5-(3-Aminofenil)-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona

La 5-(3-bromofenil)-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona (50 mg, 0,14 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), la solución se añadió con terc-butóxido sódico (26 mg, 0,27 mmol), imina de benzofenona (46 µl, 0,27 mmol), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (5 mg, 8 µmol), y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (8 mg, 8 µmol), y la mezcla se calentó a reflujo mediante calentamiento durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. El disolvente se evaporó a presión reducida, el residuo se añadió con metanol (1 ml) y ácido clorhídrico 2 M (3 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se añadió con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y se extrajo con cloroformo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para dar el compuesto del título (30 mg, rendimiento de un 71 %) en forma de una sustancia amorfa de color amarillo.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,49 (2H, s), 3,72 (2H, s), 6,78 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8 Hz), 6,99 (1H, t, J = 2 Hz), 7,16 (1H, t, J = 8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 9 Hz), 7,62 (1H, d, J = 9 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,92 (1H, m), 8,15 (1H, m), 8,63 (1H, s).

(3) N-[3-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e]-1,4-diazepin-5-il)-fenil]bencenosulfonamida

5-(3-Aminofenil)-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona (10 mg, 0,033 mmol) y cloruro de bencenosulfonilo (13 µl, 0,1 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (1,0 ml). Un tratamiento posterior se realizó de manera convencional para dar el compuesto del título (14 mg, rendimiento de un 95 %) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6,56 (1H, s), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,5 (5H, m), 7,54 (1H, t, J = 7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 9 Hz), 7,6-7,8 (4H, m), 7,9-8,0 (1H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 8,18 (1H, s).

Ejemplo 150

N-[3-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitrobenzenosulfonamida

Usando la 5-(3-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 53, (I), y cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,12 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, 12 Hz), 6,75 (1H, d, J = 9 Hz), 6,94 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 8 Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,34 (1H, t, J = 8 Hz), 7,6-7,7 (4H, m), 7,77 (1H, dt, J = 1 Hz, 8 Hz), 7,8-8,0 (3H, m), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz), 10,76 (1H, s a), 10,90 (1H, s).

Ejemplo 151**N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitro-benzenosulfonamida**

Usando la 5-(4-aminofenil)-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 55, (6), el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,7-2,1 (4H, m), 2,6-2,8 (4H, m), 3,44 (1H, d, J = 12 Hz), 3,49 (1H, d, J = 12 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9H), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz), 7,47 (1H, s), 7,62 (1H, dt, J = 2 Hz, 8 Hz), 7,71 (1H, dt, J = 2 Hz, 8 Hz), 7,80 (1H, s a), 7,86 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz).

Ejemplo 152**N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-N-metil-2-nitrobenzenosulfonamida**

La N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitrobenzenosulfonamida (150 mg, 0,30 mmol) obtenida en el Ejemplo 151, yodometano (22 µl, 0,36 mmol) y carbonato potásico (45 mg, 0,33 mmol) se agitaron en DMF anhídrico (3 ml) durante 16 horas. Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, se realizó un tratamiento posterior de una manera convencional para obtener el compuesto del título (112 mg, rendimiento de un 73 %).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,4-3,0 (4H, m), 3,04 (1H, d, J = 12 Hz), 3,2-3,4 (3H, m), 3,57 (1H, d, J = 12 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9H), 7,27 (2H, d, J = 9 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 7,80 (1H, dt, J = 1 Hz, 8 Hz), 7,91 (1H, dt, J = 1 Hz, 8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8 Hz), 9,90 (1H, s a).

Ejemplo 153**N-[3-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-N-metil-2-nitrobenzenosulfonamida**

Usando la N-[3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitrobenzenosulfonamida obtenida en el Ejemplo 150, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 152.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,39 (3H, s), 3,58 (2H, s), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 2 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 8 Hz), 7,4-7,7 (6H, m), 7,87 (1H, d, J = 8 Hz), 8,0-8,1 (1H, m), 8,61 (1H, s a).

Ejemplo 154**4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)-N-fenilbenzenosulfonamida**

Usando la 4-amino-N-fenilbenzenosulfonamida, el compuesto del título se obtuvo haciendo referencia a los Ejemplos 42 y 55.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,6-3,0 (4H, m), 3,03 (1H, d, J = 12 Hz), 3,57 (1H, d, J = 12 Hz), 6,32 (1H, d, J = 8 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8 Hz), 6,9-7,1 (3H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 8 Hz), 7,45 (1H, s), 7,56 (1H, t, J = 8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8 Hz), 9,92 (1H, s), 10,24 (1H, s a).

Ejemplo 155**N-[3-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-naftalensulfonamida**

Usando la 5-(3-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 53, (I), y cloruro de naftaleno-2-sulfonilo, el compuesto del título (rendimiento de un 100 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 150.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,50 (2H, s), 6,34 (1H, s), 6,63 (1H, d, J = 9 Hz), 7,09 (1H, d, J = 8 Hz), 7,18 (2H, d, J = 9 Hz), 7,30 (1H, t, J = 8 Hz), 7,39 (1H, s a), 7,5-7,9 (9H, m), 8,12 (1H, d, J = 8 Hz), 8,26 (1H, s), 9,20 (1H, s a).

Ejemplo 156

N-[3-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-1-naftalensulfonamida

Usando la 5-(3-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 53, (1), y cloruro de naftaleno-1-sulfonilo, el compuesto del título (rendimiento de un 100 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 150.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,48 (2H, s), 5,82 (1H, s a), 6,47 (1H, d, J = 9 Hz), 7,0-7,1 (3H, m), 7,17 (1H, t, J = 8 Hz), 7,29 (1H, t, J = 8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9 Hz), 7,48 (2H, t, J = 8 Hz), 7,6-7,8 (3H, m), 7,81 (1H, d, J = 8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 8 Hz), 8,01 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8 Hz), 8,56 (1H, d, J = 9 Hz), 9,45 (1H, s a).

Ejemplo 157

N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]ciclohexanosulfonamida

La 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de ciclohexanosulfonilo (69 µl, 0,47 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (3 ml). Un tratamiento posterior se realizó de manera convencional para dar el compuesto del título (15 mg, rendimiento de un 34 %) en forma de una sustancia amorfa de color marrón.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,1-1,4 (4H, m), 1,5-1,8 (2H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,1-2,3 (2H, m), 3,0-3,1 (1H, m), 3,60 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,4 (5H, m), 7,5-7,7 (2H, m), 7,70 (1H, t, J = 7 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 9 Hz), 9,25 (1H, s a).

Ejemplo 158

Clorhidrato de N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-3-piridinsulfonamida

La 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 3-piridinsulfonilo (20 mg, 0,11 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (3 ml). Un tratamiento posterior se realizó de manera convencional para dar N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-3-piridinsulfonamida (40 mg).

Este compuesto se disolvió en cloroformo (1 ml) y metanol (1 ml), y la solución se añadió con una solución 4 M de cloruro de hidrógeno en acetato de etilo (1 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (43 mg, rendimiento de un 87 %) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 3,3-3,4 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 12 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,3 (4H, m), 7,5-7,7 (3H, m), 7,8-7,9 (2H, m), 7,5-7,6 (4H, m), 8,20 (1H, d, J = 8 Hz), 8,49 (1H, d, J = 8 Hz), 8,87 (1H, dd, J = 1 Hz, 5 Hz), 9,04 (1H, d, J = 2 Hz).

Ejemplo 159

N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-4-isopropilbencenosulfonamida

La 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,102 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 4-isopropilbencenosulfonilo (33 mg, 0,150 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (2,0 ml). Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, se realizó el mismo tratamiento que para el Ejemplo 145 para dar el compuesto del título (29 mg, rendimiento de un 58 %) en forma de cristales de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,24 (6H, d, J = 7 Hz), 2,95 (1H, m), 3,57 (2H, s), 6,75 (1H, s a), 6,94 (1H, d, J = 9 Hz), 7,10 (2H, d, J = 9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 7,74 (2H, d, J = 8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8 Hz), 8,32 (1H, s a).

Ejemplo 160

N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenilmetanosulfonamida

La 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,102 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de fenilmetanosulfonilo (29 mg, 0,150 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (2,0 ml). Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, se realizó el mismo tratamiento que para el Ejemplo 145 para dar el compuesto del título (13 mg, rendimiento de un 27 %) en forma de una sustancia amorfa

de color ligeramente marrón.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,60 (2H, s), 4,29 (2H, s), 6,32 (1H, s), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,3 (4H, m), 7,3-7,4 (3H, m), 7,6-7,8 (3H, m), 7,87 (1H, d, J = 9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 9 Hz), 8,11 (1H, s a).

5

Ejemplo 161

N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-3-piridinsulfonamida

10 La 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-tiofenosulfonilo (26 mg, 0,14 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (3 ml). Un tratamiento posterior se realizó de manera convencional para obtener el compuesto del título (27 mg, rendimiento de un 61 %) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,59 (2H, s), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 1 Hz, 5 Hz), 7,16 (4H, s), 7,38 (1H, s), 7,5-7,6 (4H, m), 7,69 (1H, t, J = 7 Hz), 7,85 (1H, d, J = 8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8 Hz), 9,03 (1H, s).

Ejemplo 162

N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-naftalensulfonamida

20 La 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,095 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-naftalenosulfonilo (32 mg, 0,14 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (3 ml). Un tratamiento posterior se realizó de manera convencional para dar el compuesto del título (31 mg, rendimiento de un 64 %) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

25

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,56 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 9 Hz), 7,0-7,2 (4H, m), 7,24 (1H, s), 7,5-7,7 (5H, m), 7,7-8,0 (5H, m), 8,08 (1H, d, J = 9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 1 Hz), 8,76 (1H, s).

Ejemplo 163

3-Bromobenceno-sulfonato de 4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto-[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenilo

(1) N²-(4-Metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,2-diamina

35

Usando N-(4-metoxifenil)-1-nitro-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-amina, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 55, (3).

40 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,7-1,8 (2H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,51 (2H, t, J = 6 Hz), 2,7-2,8 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,7-3,8 (2H, m), 4,86 (1H, s a), 6,51 (1H, d, J = 8 Hz); 6,66 (2H, d, J = 9 Hz), 6,7-6,8 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 8 Hz).

(2) 5-(4-Metoxifenil)-8,9,10,11-tetrahidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

45 Usando N²-(4-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-1,2-diamina, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 42, (1).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,7-2,1 (4H, m), 2,5-2,8 (4H, m), 3,49 (2H, s), 3,81 (3H, s), 6,72 (1H, d, J = 8 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8 Hz), 6,90 (2H, dt, J = 2 Hz, 9 Hz), 7,12 (2H, dt, J = 2 Hz, 9 Hz), 7,44 (1H, s a).

(3) 5-(4-Hidroxifenil)-8,9,10,11-tetrahidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

50 Usando 5-(4-metoxifenil)-8,9,10,11-tetrahidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

55 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,5-3,0 (4H, m), 3,00 (1H, d, J = 12 Hz), 3,50 (1H, d, J = 12 Hz), 6,63 (1H, d, J = 9 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9 Hz), 9,60 (1H, s a), 9,82 (1H, s a).

(4) 3-Bromobenceno-sulfonato de 4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto-[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenilo

60 Usando 5-(4-hidroxifenil)-8,9,10,11-tetrahidro-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

65 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,7-2,1 (4H, m), 2,6-2,8 (4H, m), 3,46 (1H, d, J = 12 Hz), 3,51 (1H, d, J = 12 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8 Hz), 7,02 (1H, dt, J = 2 Hz, 5 Hz), 7,17 (1H, dt, J = 2 Hz, 5 Hz), 7,42 (1H, t, J = 8 Hz), 7,62 (1H, s a), 7,7-7,9 (1H, m), 7,99 (1H, t, J = 2 Hz).

Ejemplo 164**N-Bencil-N-[4-(1-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-Nitrobencenosulfonamida**

5 La N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitrobencenosulfonamida (110 mg, 0,22 mmol) obtenida en el Ejemplo 145, dimetilformamida (1 ml), carbonato potásico (91 mg, 0,66 mmol) y bromuro de bencilo (31 μ l, 0,26 mmol) se mezclaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. Esta mezcla de reacción se añadió con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con agua, y a continuación con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano/acetato de etilo = 3/1 a 3/2) para dar N-bencil-N-[4-(1-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitrobencenosulfonamida (47 mg, rendimiento de un 31 %) en forma de una sustancia amorfa de color blanco, y N-bencil-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitrobencenosulfonamida (54 mg, rendimiento de un 41 %) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

10 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,50 (1H, d, J = 12 Hz), 3,58 (1H, d, J = 12 Hz), 4,52 (1H, d, J = 14 Hz), 4,82 (1H, d, J = 15 Hz), 5,02 (1H, d, J = 15 Hz), 6,10 (1H, d, J = 14 Hz), 6,20 (2H, d, J = 9 Hz), 6,66 (1H, d, J = 9 Hz), 6,8-7,0 (7H, m), 7,2-7,4 (4H, m), 7,5-7,8 (7H, m), 7,89 (1H, d, J = 8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8 Hz).

Ejemplo 165**N-Bencil-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitrobencenosulfonamida**

25 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,56 (2H, s), 4,96 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 9 Hz), 7,12 (4H, s), 7,2-7,3 (5H, m), 7,5-7,7 (7H, m), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8 Hz), 8,60 (1H, s).

Ejemplo 166**3-Bromo-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-N-metilbencenosulfonamida**

30 Usando la 3-bromo-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]bencenosulfonamida (78 mg, 0,145 mmol) obtenida en el Ejemplo 147, carbonato potásico (22 mg, 0,159 mmol) e yoduro de metilo (11 μ l, 0,177 mmol), el compuesto del título (58 mg, rendimiento de un 73 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 152.

35 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,20 (3H, s), 3,61 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 9 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9 Hz), 7,36 (1H, t, J = 8 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8 Hz), 7,6-7,8 (5H, m), 7,88 (1H, d, J = 8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8 Hz), 8,58 (1H, s).

Ejemplo 167**N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-N-metil-2-nitrobencenosulfonamida**

45 Usando la N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitrobencenosulfonamida obtenida en el Ejemplo 145, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 152.

50 RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 3,40 (3H, s), 3,61 (2H, s), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,3 (4H, m), 7,5-7,8 (7H, m), 7,88 (1H, d, J = 8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8 Hz), 8,65 (1H, s a).

Ejemplo 168**N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-N-(2-hidroxietil)-2-nitrobencenosulfonamida**

55 Usando la N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitrobencenosulfonamida obtenida en el Ejemplo 145, y 2-yodoetanol, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 152.

60 RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,4-3,5 (2H, m), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 3,78 (2H, t, J = 6 Hz), 4,8-4,9 (1H, m), 6,93 (1H, d, J = 9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 9 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7 Hz), 7,7-7,8 (3H, m), 7,8-8,0 (3H, m), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,90 (1H, s a).

Ejemplo 169**N-[4-(7-Cloro-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)fenil]bencenosulfonamida**

(1) N-[4-(2-Amino-4-clorofenilamino)fenil]bencenosulfonamida

Usando 4-cloro-2-nitrofenol y 4-amino-N-fenilbencenosulfonamida, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,81 (2H, s a), 5,06 (1H, s a), 6,14 (1H, s a), 6,56 (2H, d, J = 9 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2 Hz), 6,86 (2H, d, J = 9 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8 Hz), 7,7-7,8 (2H, m).

10 (2) N-[4-(7-Cloro-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4] diazepin-1-il)fenil]bencenosulfonamida

Usando la N-[4-(2-amino-4-clorofenilamino)fenil]bencenosulfonamida obtenida anteriormente, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 42.

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 6,73 (1H, d, J = 9 Hz), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 7,09 (2H, d, J = 9 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 2 Hz, 9 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2 Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 7,77 (2H, d, J = 7 Hz), 10,47 (1H, s a), 10,60 (1H, s a).

Ejemplo 17020 N-[4-(7-Bromo-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)fenil]bencenosulfonamida(1) N-[4-(2-Amino-4-clorofenilamino)fenil]bencenosulfonamida

25 Usando la 4-bromo-2-nitrofenol and 4-amino-N-fenilbencenosulfonamida, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,73 (2H, s a), 5,12 (1H, s a), 5,92 (1H, s a), 6,54 (2H, d, J = 9 Hz), 6,7-7,0 (5H, m), 7,3-7,5 (2H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 7,6-7,8 (2H, m).

30 (2) N-[4-(7-Bromo-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)fenil]bencenosulfonamida

Usando la N-[4-(2-amino-4-bromofenilamino)fenil]bencenosulfonamida obtenida anteriormente, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 42.

35 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 3,2-3,7 (2H, m), 6,76 (1H, d, J = 9 Hz), 7,06 (2H, d, J = 9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 9 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 2 Hz, 9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2 Hz), 7,4-7,6 (3H, m), 7,7-7,9 (2H, m).

Ejemplo 17140 N-[4-[(2,4-Dioxo-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)]fenil]bencenosulfonamida(1) N-[4-[2-Amino-4-(trifluorometil)fenilamino]fenil]bencenosulfonamida

45 Usando 2-nitro-4-trifluorofenol y 4-amino-N-fenilbencenosulfonamida, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,80 (2H, s a), 5,38 (1H, s a), 6,69 (2H, d, J = 9 Hz), 6,9-7,0 (4H, m), 7,09 (1H, d, J = 8 Hz), 7,42 (2H, t, J = 8 Hz), 7,53 (1H, t, J = 8 Hz), 7,73 (2H, d, J = 8 Hz).

50 (2) N-[4-[2,4-Dioxo-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)]fenil]bencenosulfonamida

Usando la N-[4-[2-amino-4-(trifluorometil)fenilamino]fenil]bencenosulfonamida obtenida anteriormente, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 42.

55 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 6,91 (1H, d, J = 8 Hz), 7,08 (2H, d, J = 9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 2 Hz, 9 Hz), 7,5-7,7 (4H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 10,50 (1H, s a), 10,71 (1H, s).

Ejemplo 17260 N-[4-(2,4-Dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)fenil]bencenosulfonamida

65 La N-[4-(7-cloro-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)fenil]bencenosulfonamida (28 mg, 0,06 mmol) obtenida en el Ejemplo 169 se disolvió en metanol (0,6 ml), tetrahidrofurano (0,6 ml), y agua (0,6 ml), la solución se añadió con formiato amónico (38 mg, 0,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la finalización de la reacción, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se añadió con agua, la mezcla se extrajo con cloroformo, y la

fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 100/1) para obtener el compuesto del título (19 mg, rendimiento de un 77 %).

5 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 3,2-3,7 (2H, m), 6,84 (1H, d, J = 7 Hz), 7,0-7,3 (7H, m), 7,4-7,6 (3H, m), 7,79 (2H, dd, J = 2 Hz, 7 Hz), 7,8-7,9 (1H, m).

Ejemplo 173

10 **1-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida**

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de (2-clorofenil)metanosulfonilo, el compuesto del título (rendimiento de un 72 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

15 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,56 (2H, s), 4,63 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,3 (6H, m), 7,42 (1H, t, J = 4 Hz), 7,5-7,7 (4H, m), 7,83 (1H, d, J = 8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 9 Hz), 9,39 (1H, s a).

Ejemplo 174

20 **1-(3-Bromofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida**

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de (3-bromofenil)metanosulfonilo, el compuesto del título (rendimiento de un 92 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,57 (2H, s), 4,30 (2H, s), 6,99 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,2 (5H, m), 7,42 (2H, s), 7,52 (1H, s), 7,5-7,7 (2H, m), 7,70 (1H, t, J = 8 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8 Hz), 9,33 (1H, s a).

30 Ejemplo 175

N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-trifluorometilbencenosulfonamida

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-(trifluorometil)benceno-1-sulfonilo, el compuesto del título (rendimiento de un 94 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,56 (2H, s), 6,89 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,2 (4H, m), 7,29 (1H, s a), 7,5-7,7 (5H, m), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8 Hz), 9,15 (1H, s a).

40 Ejemplo 176

N-[4-(7-Bromo-6-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)fenil]bencenosulfonamida

45 La N-[4-(2-amino-4-bromo-3-metilfenilamino)fenil]bencenosulfonamida (100 mg, 0,231 mmol) sintetizada usando 4-bromo-3-metil-2-nitrofenol se trató con cloruro de malonilo (22 µl, 0,226 mmol) en THF para dar el compuesto del título (12 mg, rendimiento de un 10 %).

50 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,52 (3H, s), 3,48 (2H, s), 6,60 (1H, d, J = 9 Hz), 6,95 (1H, s), 7,0-7,1 (4H, m), 7,30 (1H, d, J = 9 Hz), 7,46 (2H, t, J = 8 Hz), 7,56 (1H, t, J = 7 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8 Hz), 7,96 (1H, s).

Ejemplo 177

55 **1-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida**

60 La 5-(4-aminofenil)-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (64 mg, 0,2 mmol) obtenida en el Ejemplo 55, (6), y cloruro de 2-clorofenilmetanosulfonilo (50 mg, 0,22 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (0,4 ml). Un tratamiento posterior se realizó de manera convencional para dar el compuesto del título (80 mg, rendimiento de un 80 %) en forma de un polvo de color marrón pálido.

65 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,5-2,8 (3H, m), 2,8-3,0 (1H, m), 3,02 (1H, d, J = 12 Hz), 3,54 (1H, d, J = 12 Hz), 4,65 (2H, s), 6,59 (1H, d, J = 9 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8 Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 9,99 (1H, s), 10,17 (1H, s a).

Ejemplo 178

3-Bromo-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]bencenosulfonamida

5 La 5-(4-aminofenil)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4-diona (65 mg, 202 mmol) obtenida en el Ejemplo 55, y cloruro de 3-bromobencenosulfonilo (78 mg, 0,305 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (2,0 ml). Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, se realizó el mismo tratamiento que para el Ejemplo 145 para obtener el compuesto del título (47 mg, rendimiento de un 43 %) en forma de cristales de color blanco.

10 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,6-2,1 (4H, m), 2,5-2,9 (4H, m), 3,4-3,5 (2H, a), 6,61 (1H, d, J = 8 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8 Hz), 7,01 (2H, d, J = 9 Hz), 7,09 (2H, d, J = 9 Hz), 7,33 (1H, t, J = 8 Hz), 7,6-7,8 (2H, m), 7,89 (1H, s).

Ejemplo 179**N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-3-metoxibencenosulfonamida**

15 La 5-(4-aminofenil)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4-diona (65 mg, 0,202 mmol) obtenida en el Ejemplo 55, y cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo (63 mg, 0,305 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (2,0 ml). Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, se realizó el mismo tratamiento que para el Ejemplo 145 para dar el compuesto del título (48 mg, rendimiento de un 48 %) en forma de cristales de color blanco.

20 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,8-2,1 (4H, m), 2,5-2,8 (4H, m), 3,47 (1H, d, J = 11 Hz), 3,49 (1H, d, J = 11 Hz), 3,76 (3H, s), 6,60 (1H, d, J = 8 Hz), 6,77 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 8 Hz), 7,0-7,2 (5H, m), 7,22 (1H, t, J = 1 Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,58 (1H, s).

Ejemplo 180**1-(2-Bromofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida**

30 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de (2-bromofenil)metanosulfonilo, el compuesto del título (rendimiento de un 46 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

35 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,59 (2H, s), 4,69 (2H, s), 6,69 (1H, s), 6,97 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,2 (5H, m), 7,30 (1H, t, J = 8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 8 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,8 (3H, m), 7,87 (1H, d, J = 8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8 Hz), 8,43 (1H, s a).

Ejemplo 181**N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-1-(2-metilfenil)metanosulfonamida**

40 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de o-tolil-metanosulfonilo, el compuesto del título (rendimiento de un 37 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

45 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,37 (3H, s), 3,60 (2H, s), 4,47 (2H, s), 6,45 (1H, s a), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,3 (8H, m), 7,5-7,7 (2H, m), 7,71 (1H, t, J = 8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, s a).

Ejemplo 182**N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida**

50 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de (2-nitrofenil)metanosulfonilo, el compuesto del título (rendimiento de un 41 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

55 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,59 (2H, s), 5,00 (2H, s), 6,89 (1H, s), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,13 (2H, d, J = 9 Hz), 7,18 (2H, d, J = 9 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8 Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 7,71 (1H, t, J = 8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8 Hz), 8,44 (1H, s).

Ejemplo 183**N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-feniletanosulfonamida**

60 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de

2-feniletanosulfonilo, el compuesto del título (rendimiento de un 22 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,16 (2H, t, J = 8 Hz), 3,41 (2H, t, J = 8 Hz), 3,60 (2H, s), 6,20 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 9 Hz), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,4 (7H, m), 7,5-7,7 (2H, m), 7,70 (1H, t, J = 8 Hz), 7,86 (1H, d, J = 8 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, s).

Ejemplo 184

10 1-(2,3-Diclorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida

15 Usando la 5-(4-aminofenil)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4-diona (32 mg, 0,100 mmol) obtenida en el Ejemplo 55, y cloruro de (2,3-diclorofenil)metanosulfonilo (31 mg, 0,119 mmol), el compuesto del título (50 mg, rendimiento de un 92 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

20 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,4-2,8 (3H, m), 2,8-3,0 (1H, m), 3,02 (1H, d, J = 12 Hz), 3,54 (1H, d, J = 12 Hz), 4,74 (2H, s), 6,60 (1H, d, J = 8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8 Hz), 7,07 (2H, d, J = 9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz), 7,36 (1H, t, J = 8 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8 Hz), 9,87 (1H, s), 10,21 (1H, s a).

Ejemplo 185

25 1-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-7-metoxi-1H-benzo[1,2-b][1,4]diazepin-1-il)fenil]metanosulfonamida

Usando 1-(4-aminofenil)-7-metoxi-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona (65 mg, 0,22 mmol) y cloruro de 2-clorobencilsulfonilo (74 μl, 0,33 mmol), el compuesto del título (23 mg, rendimiento de un 13 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

30 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,51 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,64 (2H, s), 6,62 (1H, d, J = 2 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 2 Hz, 9 Hz), 6,80 (1H, d, J = 9 Hz), 6,94 (1H, s a), 7,09 (2H, d, J = 9 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,5 (4H, m), 8,37 (1H, s a).

Ejemplo 186

35 1-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-7-hidroxi-1H-benzo[1,2-b][1,4]diazepin-1-il)fenil]metanosulfonamida

Usando 1-(2-clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-7-metoxi-1H-benzo[1,2-b][1,4]diazepin-1-il)fenil]metanosulfonamida (83 mg, 0,17 mmol), el compuesto del título (14 mg, rendimiento de un 17 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

40 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,0-3,1 (1H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 4,64 (2H, s), 6,5-6,7 (3H, m), 7,03 (2H, d, J = 9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 9 Hz), 7,3-7,5 (4H, m), 9,73 (1H, s), 10,12 (1H, s a), 10,40 (1H, s).

Ejemplo 187

45 1-(4-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 4-clorobencilsulfonilo, el compuesto del título (rendimiento de un 56 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

50 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,60 (2H, s), 4,35 (2H, s), 6,50 (1H, s a), 7,00 (1H, d, J = 9 Hz), 7,15 (2H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,3 (4H, m), 7,33 (2H, d, J = 8 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,71 (1H, t, J = 8 Hz), 7,87 (1H, d, J = 8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 8 Hz), 8,39 (1H, s).

Ejemplo 188

60 1-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)bencil]metanosulfonamida

Usando la 5-[4-(aminometil)fenil]-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 45, (4), y cloruro de 2-clorobencilsulfonilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

65 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,14 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 4,18 (2H, s), 4,50 (2H, s), 6,95 (1H, d, J = 9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8 Hz), 7,3-7,4 (4H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,58 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 7,8-8,0 (2H, m), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,85 (1H, s a).

Ejemplo 189**1-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)-2-metoxifenil]metanosulfonamida**

Usando la 5-(4-amino-3-metoxifenil)-1H-nafto[2,1-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 63, (3), y cloruro de 2-clorobencilsulfonilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,60 (2H, s), 3,77 (3H, s), 4,62 (2H, s), 6,74 (1H, dd, J = 2 Hz, 9 Hz), 6,83 (1H, d, J = 2 Hz), 6,90 (1H, s), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,4 (3H, m), 7,46 (1H, dd, J = 2 Hz, 7 Hz), 7,49 (1H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,7 (2H, m), 7,6-7,8 (1H, m), 7,87 (1H, d, J = 8 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8 Hz), 8,60 (1H, s).

Ejemplo 190**1-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)-2-hidroxifenil]metanosulfonamida**

Usando la 1-(2-clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)-2-metoxifenil]metanosulfonamida obtenida en el Ejemplo 189, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 18.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,13 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 4,64 (2H, s), 6,61 (1H, d, J = 8 Hz), 6,77 (1H, s), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,4 (2H, m), 7,4-7,8 (5H, m), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8 Hz), 9,09 (1H, s a), 10,22 (1H, s a), 10,90 (1H, s).

Ejemplo 191**1-(2,6-Diclorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida**

Usando la 5-(4-aminofenil)-1,5,8,9,10,11-hexahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4-diona (50 mg, 0,156 mmol) obtenida en el Ejemplo 55, y cloruro de 2,6-diclorobencilsulfonilo (81 mg, 0,312 mmol), el compuesto del título (25 mg, rendimiento de un 29 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,6-1,9 (4H, m), 2,5-2,8 (3H, m), 2,8-3,0 (1H, m), 3,02 (1H, d, J = 12 Hz), 3,54 (1H, d, J = 12 Hz), 4,80 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8 Hz), 7,07 (2H, d, J = 9 Hz), 7,22 (2H, d, J = 9 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 1 Hz, J = 8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8 Hz), 9,87 (1H, s), 10,35 (1H, s).

Ejemplo 192**1-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-6-metil-1H-benzo[1,2-b][1,4]diazepin-1-il)fenil] metanosulfonamida**

Usando 1-(4-aminofenil)-6-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona (20 mg, 0,071 mmol) y cloruro de 2-clorobencilsulfonilo (19 mg, 0,084 mmol), el compuesto del título (32 mg, rendimiento de un 96 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,38 (3H, s), 3,04 (1H, d, J = 12 Hz), 3,55 (1H, d, J = 12 Hz), 4,66 (2H, s), 6,68 (1H, d, J = 8 Hz), 7,0-7,1 (3H, m), 7,14 (1H, d, J = 7 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9 Hz), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 10,01 (1H, s), 10,18 (1H, s a).

Ejemplo 193**1-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxi-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)propil]metanosulfonamida**

(1) 5-(4-Aminopropil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando N-(terc-butoxicarbonil)-1,4-diaminopropano, el compuesto del título se obtuvo haciendo referencia a los Ejemplos 1 y 42.

RMN ¹H (CDCl₃ + CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,5-1,8 (2H, m), 2,5-2,7 (2H, m), 3,38 (1H, d, J = 12 Hz), 3,45 (1H, d, J = 12 Hz), 3,7-3,9 (1H, m), 4,5-4,7 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 9 Hz), 7,60 (1H, t, J = 8 Hz), 7,68 (1H, t, J = 8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 9 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8 Hz).

(2) 1-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxi-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)propil]metanosulfonamida

Usando la 5-(4-aminopropil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (20 mg, 0,063 mmol) obtenida anteriormente, y cloruro de 2-clorobencilsulfonilo (17 mg, 0,076 mmol), el compuesto del título (10 mg, rendimiento de un 35 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

5 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,5-1,6 (1H, m), 1,7-1,8 (1H, m), 2,7-3,0 (2H, m), 3,37 (1H, d, J = 12 Hz), 3,42 (1H, d, J = 12 Hz), 3,7-3,8 (1H, m), 4,43 (2H, s), 4,4-4,6 (1H, m), 4,98 (1H, t, J = 7 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,61 (1H, t, J = 7 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7 Hz), 7,79 (1H, d, J = 9 Hz), 7,90 (1H, d, J = 8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 8 Hz), 8,56 (1H, s a).

10 **Ejemplo 194**

1-(2-Clorofenil)-N-[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)etil]metanosulfonamida

15 La 5-[2-(terc-butoxicarbonil)aminoetil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (10 mg, 0,027 mol) obtenida en el Ejemplo 72, (3) se trató con ácido trifluoroacético de la misma manera que para el Ejemplo 72, (4) para dar una solución de 5-(2-aminoetil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona en hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado y diclorometano. Esta solución se añadió con cloruro de 2-clorobencilsulfonilo (7 mg, 0,03 moles) con agitación bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 1 hora bajo enfriamiento con hielo, y a continuación a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se añadió con agua, y la fase de diclorometano se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo se recristalizó en acetato de etilo/hexano para obtener el compuesto del título (7 mg, rendimiento de un 56 %) en forma de cristales de color marrón pálido.

25 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,02 (1H, d, J = 12 Hz), 3,0-3,2 (2H, m), 3,46 (1H, d, J = 12 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 4,4-4,5 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,4-7,6 (3H, m), 7,6-7,7 (3H, m), 7,88 (1H, d, J = 9 Hz), 7,99 (1H, d, J = 7 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8 Hz), 10,67 (1H, s).

Ejemplo 195

N-[4-(2,4-Dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-1-(2-yodofenil)metanosulfonamida

35 Usando la 5-(4-aminofenil)-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona obtenida en el Ejemplo 55, (6), y cloruro de 2-yodobencilsulfonilo, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

40 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,7-2,1 (4H, m), 2,5-2,8 (4H, m), 3,48 (1H, s), 3,48 (1H, s), 4,67 (2H, s), 6,6-6,7 (1H, m), 6,65 (1H, d, J = 8 Hz), 6,85 (1H, d, J = 8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 8 Hz), 7,11 (4H, s), 7,33 (1H, t, J = 7 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8 Hz), 7,59 (1H, s a), 7,81 (1H, d, J = 8 Hz).

Ejemplo 196

1-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-(dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-N-metilmetanosulfonamida

45 (1) 5-[4-(Metilamino)fenil]-8,9,10,11-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

50 La N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidro-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-N-metil-2-nitrobenenosulfonamida (99 mg, 0,190 mmol) obtenida en el Ejemplo 152, tiofenol (23 µl, 0,228 mmol), carbonato potásico (79 mg, 0,570 mmol) y DMF anhidra se mezclaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, un tratamiento posterior se realizó de manera convencional para dar el compuesto del título (35 mg, rendimiento de un 55 %).

55 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,6-2,1 (4H, m), 2,5-2,8 (4H, m), 2,83 (3H, s), 3,47 (2H, s), 3,81 (1H, s a), 6,58 (2H, d, J = 9 Hz), 6,77 (1H, d, J = 9 Hz), 6,83 (1H, d, J = 9 Hz), 6,99 (2H, d, J = 8 Hz), 7,43 (1H, s a).

(2) 1-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-N-metilmetanosulfonamida

60 Usando la 5-[4-(metilamino)fenil]-8,9,10,11-tetrahidro-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona mencionada anteriormente, el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

65 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,7-2,1 (4H, m), 2,5-2,8 (4H, m), 3,48 (1H, s), 3,48 (1H, s), 4,56 (2H, s), 6,64 (1H, d, J = 8 Hz), 6,86 (1H, d, J = 8 Hz), 7,11 (2H, d, J = 9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,3 (2H, m), 7,41 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 7,48 (1H, s), 7,53 (1H, dd, J = 2 Hz, 7 Hz).

Ejemplo 197**1-(2-Clorofenil)-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida**

5 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-2(3H)-ona (30 mg, 0,1 mmol) obtenida en el Ejemplo 64, (1), y cloruro de (2-clorofenil)metanosulfonilo (34 mg, 0,15 mmol), el compuesto del título (20 mg, rendimiento de un 27 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 145.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆, 500 MHz) δ: 3,84 (1H, d, J = 10 Hz), 4,61 (1H, d, J = 10 Hz), 4,74 (2H, s), 7,26 (2H, d, J = 8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9 Hz), 7,4-7,5 (2H, m), 7,5-7,6 (4H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 7,83 (1H, d, J = 9 Hz), 8,10 (1H, d, J = 9 Hz), 8,43 (1H, d, J = 9 Hz), 10,48 (1H, s a), 10,89 (1H, s).

Ejemplo 198**1-[(2-Trifluorometil)fenil]-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metilmetanosulfonamida**

(1) 5-[4-(Metilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

20 Usando la N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitrobencenosulfonamida obtenida en el Ejemplo 145, el compuesto del título se obtuvo haciendo referencia a los Ejemplos 151 y 152.

25 RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 2,85 (3H, s), 3,55 (1H, d, J = 12 Hz), 3,60 (1H, d, J = 12 Hz), 3,87 (1H, s a), 6,61 (2H, d, J = 9 Hz), 7,05 (2H, d, J = 9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8 Hz), 8,31 (1H, s).

(2) 1-[(2-Trifluorometil)fenil]-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metilmetanosulfonamida

30 La 5-[4-(metilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (30 mg, 0,091 mmol) mencionada anteriormente, y cloruro de 2-(trifluorometil)bencilsulfonilo (35 mg, 0,137 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (2,0 ml). Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, se realizó el mismo tratamiento que para el Ejemplo 145 para dar el compuesto del título (25 mg, rendimiento de un 50 %) en forma de cristales de color blanco.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,17 (1H, d, J = 12 Hz), 3,73 (1H, d, J = 12 Hz), 4,69 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 9 Hz), 7,27 (2H, d, J = 8 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8 Hz), 7,6-7,8 (6H, m), 7,79 (1H, d, J = 8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 9 Hz), 10,95 (1H, s a).

Ejemplo 199**1-(2-Etilfenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metilmetanosulfonamida**

45 La 5-[4-(metilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (40 mg, 0,121 mmol) obtenida en el Ejemplo 198, (1), y cloruro de 2-etilbencilsulfonilo (132 mg, 0,605 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (1,0 ml). Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, se realizó el mismo tratamiento que para el Ejemplo 145 para obtener el compuesto del título (10 mg, rendimiento de un 16 %) en forma de cristales de color blanco.

50 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 1,16 (3H, t, J = 8 Hz), 2,69 (2H, c, J = 8 Hz), 3,3-3,4 (4H, m), 3,72 (1H, d, J = 12 Hz), 4,50 (2H, s), 7,05 (1H, d, J = 9 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 7,2-7,3 (4H, m), 7,3-7,4 (1H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,5-7,6 (1H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 8 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8 Hz).

Ejemplo 200**1-(2,3-Dimetilfenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metilmetanosulfonamida**

60 La 5-[4-(metilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (40 mg, 0,121 mmol) obtenida en el Ejemplo 198, (1), y cloruro de 2,3-dimetilbencilsulfonilo (132 mg, 0,605 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (1,0 ml). Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, se realizó el mismo tratamiento que para el Ejemplo 145 para dar el compuesto del título (20 mg, rendimiento de un 32 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

65 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,17 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,29 (3H, s), 3,71 (1H, d,

J = 12 Hz), 4,59 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 9 Hz), 7,0-7,1 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m), 7,60 (1H, t, J = 7 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 9 Hz), 7,92 (1H, t, J = 8 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8 Hz), 10,93 (1H, s a).

5 Ejemplo 201

2-(2-Clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metilmetanosulfonamida

10 La 5-[4-(metilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (40 mg, 0,121 mmol) obtenida en el Ejemplo 198, (1), y cloruro de (2-clorofenil)etanosulfonilo (132 mg, 0,605 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (1,0 ml). Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, se realizó el mismo tratamiento que para el Ejemplo 145 para dar el compuesto del título (13 mg, rendimiento de un 20 %) en forma de cristales de color blanco.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,3-3,5 (2H, m), 3,71 (1H, d, J = 12 Hz), 6,96 (1H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,3 (4H, m), 7,4-7,5 (2H, m), 7,51 (2H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,6 (1H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 7 Hz), 8,24 (1H, d, J = 9 Hz), 10,92 (1H, s a).

20 Ejemplo 202

1-(2-Nitrofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metilmetanosulfonamida

25 La 5-[4-(metilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (80 mg, 0,240 mmol) obtenida en el Ejemplo 198, (1), y cloruro de 2-nitrobencilsulfonilo (112 mg, 0,480 mmol) se trataron mediante calentamiento en piridina (3,0 ml). Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, se realizó el mismo tratamiento que para el Ejemplo 145 para obtener el compuesto del título (40 mg, rendimiento de un 31 %) en forma de cristales de color blanco.

30 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 3,33 (3H, s), 3,36 (1H, d, J = 12 Hz), 3,72 (1H, d, J = 12 Hz), 5,00 (2H, s), 7,06 (1H, d, J = 8 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,41 (2H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,6 (3H, m), 7,6-7,7 (3H, m), 7,90 (1H, d, J = 8 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8 Hz).

35 Ejemplo 203

1-(2-Aminofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metilmetanosulfonamida

40 La 1-(2-nitrofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metilmetanosulfonamida (33 mg, 0,062 mmol) mencionada anteriormente se disolvió en un disolvente mixto de diclorometano (0,5 ml) y acetato de etilo (1,5 ml), a continuación la solución se añadió con dihidrato de cloruro de estaño(II) (70 mg, 0,310 mmol), y la mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas. Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, la mezcla de reacción se trató de manera convencional para dar el compuesto del título (26 mg, rendimiento de un 31 %) en forma de cristales de color blanco.

45 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 3,27 (3H, s), 3,29 (1H, d, J = 12 Hz), 3,65 (1H, d, J = 12 Hz), 4,39 (2H, s), 6,66 (1H, d, J = 7 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,17 (2H, dd, J = 2 Hz, 7 Hz), 7,35 (2H, dd, J = 2 Hz, 7 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7 Hz), 7,5-7,7 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8 Hz).

50

Ejemplo 204

1-(2-Dimetilaminofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metilmetanosulfonamida

55 La 1-(2-aminofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metilmetanosulfonamida (18 mg, 0,036 mmol) mencionada anteriormente, cloruro de cinc (12 mg, 0,090 mmol), formalina (2,7 mg, 0,090 mmol), y cianoborohidruro sódico (5,7 mg, 0,090 mmol) se disolvieron en metanol, y la solución se calentó a reflujo mediante calentamiento durante 5 horas en una atmósfera de nitrógeno. Después de la confirmación de la desaparición de los materiales de partida, la mezcla de reacción se trató de manera convencional para dar el compuesto del título (8 mg, rendimiento de un 42 %) en forma de cristales de color blanco.

60 RMN ¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 2,54 (6H, s), 3,20 (3H, s), 3,28 (1H, d, J = 12 Hz), 3,65 (1H, d, J = 12 Hz), 4,61 (2H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,1-7,2 (3H, m), 7,2-7,3 (3H, m), 7,45 (1H, dd, J = 1 Hz, 8 Hz), 7,5-7,6 (1H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,84 (1H, d, J = 8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8 Hz).

65

Ejemplo 205**Clorhidrato de 5-[4-[(piridin-4-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

5 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (63 mg, 0,2 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y clorhidrato de cloruro de isonicotinoilo (71 mg, 0,4 mmol), se obtuvo 5-[4-[(piridin-4-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (43 mg, rendimiento de un 50 %) en forma de cristales de color verde pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

10 Este compuesto se disolvió en cloroformo (3 ml) y metanol (1 ml), la solución se añadió con cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (0,05 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo para obtener el compuesto del título (43 mg, rendimiento de un 94 %) en forma de cristales de color amarillo.

15 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,17 (1H, d, J = 12 Hz), 3,72 (1H, d, J = 12 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,60 (1H, t, J = 8 Hz), 7,68 (1H, t, J = 8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9 Hz), 7,86 (2H, d, J = 9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 7,97 (2H, d, J = 6 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8 Hz), 8,85 (2H, d, J = 6 Hz), 10,72 (1H, s), 10,91 (1H, s).

Ejemplo 206**Clorhidrato de 5-[4-[2-[(piridin-3-il)oxi]acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

20 La 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,1 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), clorhidrato de ácido piridin-3-iloxiacético (23 mg, 0,12 mmol), WSC-HCl (23 mg, 0,12 mmol) y piridina seca (1 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Esta mezcla de reacción se añadió con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se lavó con acetato de etilo y hexano para dar 5-[4-[2-[(piridin-3-il)oxi]acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (41 mg, rendimiento de un 91 %) en forma de cristales de color amarillo.

30 Este compuesto se disolvió en cloroformo (3 ml) y metanol (1 ml), y la solución se añadió con cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (0,05 ml). El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (30 mg, rendimiento de un 67 %) en forma de cristales de color rojo.

35 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,15 (1H, d, J = 12 Hz), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 4,98 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8 Hz), 7,6-7,8 (6H, m), 7,92 (2H, d, J = 8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 5 Hz), 8,63 (1H, s), 10,43 (1H, s), 10,89 (1H, s).

Ejemplo 207**Clorhidrato de 5-[4-[(piridin-3-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

40 Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (95 mg, 0,3 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (64 mg, 0,36 mmol), se obtuvo 5-[4-[(piridin-3-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (116 mg, rendimiento de un 92 %) en forma de cristales de color blanco de la misma manera que los del Ejemplo 1, (4).

45 Este compuesto se disolvió en cloroformo (6 ml) y metanol (6 ml), la solución se añadió con cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (0,1 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida para obtener el compuesto del título (129 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

50 RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,17 (1H, d, J = 12 Hz), 3,72 (1H, d, J = 12 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 9 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,8 (3H, m), 7,87 (2H, d, J = 9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 8,27 (1H, d, J = 8 Hz), 8,50 (1H, d, J = 8 Hz), 8,85 (1H, d, J = 4 Hz), 9,21 (1H, d, J = 1 Hz), 10,72 (1H, s), 10,91 (1H, s).

Ejemplo 208**Clorhidrato de 5-[4-[(2-metilpiridin-3-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona**

55 Se suspendió ácido 2-metilnicotínico (55 mg, 0,4 mmol) en diclorometano seco (4 ml), la suspensión se añadió con DMF (0,08 ml) y dicloruro de oxalilo (0,05 ml, 0,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 21 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se concentró dos veces a partir de diclorometano seco (1 ml) a presión reducida. La sustancia resultante se añadió con la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (63 mg, 0,2 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), tetrahydrofurano seco (4 ml), y trietilamina (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Esta mezcla de reacción se añadió con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice

(metanol/cloroformo = 1/20) para dar 5-[4-[(2-metilpiridin-3-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (68 mg, rendimiento de un 80 %) en forma de cristales de color blanco.

Este compuesto se disolvió en cloroformo (7 ml) y metanol (7 ml), la solución se añadió con cloruro de hidrógeno 4 M en acetato de etilo (0,08 ml), y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (60 mg, rendimiento de un 81 %) en forma de cristales de color marrón pálido.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,69 (3H, s), 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,72 (1H, d, J = 12 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 7,71 (1H, d, J = 9 Hz), 7,80 (2H, d, J = 9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 8,2-8,3 (2H, m), 8,71 (1H, d, J = 5 Hz), 10,77 (1H, s), 10,90 (1H, s).

Ejemplo 209

5-[4-[(2-Cloropiridin-3-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Se suspendió ácido 2-cloronicotínico (63 mg, 0,4 mmol) en diclorometano seco (2 ml), la suspensión se añadió con DMF (0,08 ml) y dicloruro de oxalilo (0,05 ml, 0,6 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se concentró dos veces a partir de diclorometano seco (1 ml) a presión reducida. La sustancia resultante se añadió con la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (63 mg, 0,2 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), tetrahidrofurano seco (4 ml) y trietilamina (0,11 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas, y a continuación se calentó a reflujo mediante calentamiento durante 4 horas. Esta mezcla de reacción se añadió con hidrogenocarbonato sódico acuoso saturado, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se recristalizó en cloroformo para obtener el compuesto del título (56 mg, rendimiento de un 60 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,72 (1H, d, J = 12 Hz), 7,02 (1H, d, J = 9 Hz), 7,24 (2H, d, J = 9 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9 Hz), 7,77 (2H, d, J = 9 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7 Hz), 8,09 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 2 Hz, 5 Hz), 10,80 (1H, s), 10,90 (1H, s).

Ejemplo 210

5-[4-[2-(Piridin-2-il)oxi]acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

La 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,1 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), ácido 2-(piridin-2-iloxi)acético (23 mg, 0,15 mmol), HATU (23 mg, 0,15 mmol), trietilamina (0,04 ml), y dimetilformamida seca (1 ml) se mezclaron, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se añadió con agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La fase de acetato de etilo se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 1/50) para dar el compuesto del título (22 mg, rendimiento de un 49 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,14 (1H, d, J = 12 Hz), 3,69 (1H, d, J = 12 Hz), 4,92 (2H, s), 6,9-7,1 (3H, m), 7,17 (2H, d, J = 9 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7 Hz), 7,6-7,8 (5H, m), 7,91 (1H, d, J = 8 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 2 Hz, 5 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9 Hz), 10,24 (1H, s), 10,88 (1H, s).

Ejemplo 211

5-[4-[[4-(Trifluorometil)piridin-3-il]carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando ácido 4-(trifluorometil)nicotínico (76 mg, 0,4 mmol) y la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (63 mg, 0,2 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), el compuesto del título se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 149 (59 mg, rendimiento de un 60 %) en forma de cristales de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,17 (1H, d, J = 12 Hz), 3,72 (1H, d, J = 12 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9 Hz), 7,76 (2H, d, J = 9 Hz), 7,91 (1H, d, J = 5 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 8,99 (1H, d, J = 5 Hz), 9,03 (1H, s), 10,91 (1H, s), 10,92 (1H, s).

Ejemplo 212

5-[4-[(2-Cloropiridin-3-il)carbonilamino]fenil]-1H-[1,4]diazepino[2,3-f]isoquinolin-2,4(3H,5H)-diona

(1) Trifluorometanosulfonato de 5-nitroisoquinolin-6-ilo

Se mezclaron 6-metoxi-5-nitroisoquinolina [documento WO2007-109182] (1,02 g, 5 mmol) y ácido bromhídrico al 48 % (20 ml), y la mezcla se calentó a reflujo mediante calentamiento durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación los cristales precipitados se recogieron por filtración, se lavaron con agua, se combinaron con cristales secundarios, y se secaron a presión reducida para dar cristales de color amarillo (0,64 g).

Este bromhidrato de 5-nitro-6-isoquinolinol (0,64 g) se disolvió en diclorometano seco (6,4 ml) y trietilamina (1 ml), la solución se añadió con trifluorometanometanosulfónico anhídrido (0,58 ml 3,54 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Esta mezcla de reacción se añadió con agua, y la fase de diclorometano se lavó con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/2) para obtener el compuesto del título (0,26 g, rendimiento de un 14 %) en forma de cristales de color amarillo pálido.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 7,71 (1H, d, J = 9 Hz), 7,80 (1H, d, J = 6 Hz), 8,32 (1H, d, J = 9 Hz), 8,82 (1H, d, J = 6 Hz), 9,44 (1H, s).

(2) 4-[(5-Nitroisoquinolin-6-il)amino]fenil]carbamato de terc-butilo

Usando trifluorometanosulfonato de 5-nitroisoquinolin-6-ilo (258 mg, 0,8 mmol) y 4-aminofenilcarbamato de terc-butilo (250 mg, 1,2 mmol), el compuesto del título (80 mg, rendimiento de un 26 %) se obtuvo en forma de cristales de color rojo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (1).

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 1,49 (9H, s), 7,2-7,3 (3H, m), 7,54 (2H, d, J = 9 Hz), 8,07 (1H, d, J = 9 Hz), 8,14 (1H, d, J = 6 Hz), 8,55 (1H, d, J = 6 Hz), 9,08 (1H, s), 9,48 (1H, s), 9,98 (1H, s).

(3) 3-[[6-[[4-[(terc-butoxicarbonil)amino]fenil]amino]isoquinolin-5-il]amino]-3-oxopropionato de etilo

Usando [4-[(5-nitroisoquinolin-6-il)amino]fenil]carbamato de terc-butilo (80 mg, 0,21 mmol), un producto en bruto de [4-[(5-aminoisoquinolin-6-il)amino]fenil]carbamato de terc-butilo se obtuvo en forma de un aceite de color marrón oscuro de la misma manera que para el Ejemplo 1, (2).

Usando este producto en bruto, se obtuvo el compuesto del título (60 mg, rendimiento de un 61 %) en forma de un polvo de color amarillo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (3).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,30 (3H, t, J = 7 Hz), 1,51 (9H, s), 3,63 (2H, s), 4,26 (2H, c, J = 7 Hz), 6,84 (1H, s), 6,95 (1H, s), 7,02 (2H, d, J = 9 Hz), 7,28 (2H, d, J = 9 Hz), 7,42 (1H, d, J = 9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 6 Hz), 7,64 (1H, d, J = 9 Hz), 8,34 (1H, d, J = 6 Hz), 8,93 (1H, s), 9,28 (1H, s).

(4) 5-(4-Aminofenil)-1H-[1,4]diazepino[2,3-f]isoquinolina-2,4(3H,5H)-diona

Usando 3-[[6-[[4-[(terc-butoxicarbonil)amino]fenil]amino]isoquinolin-5-il]amino]-3-oxopropionato de etilo (59 mg, 0,13 mmol), el compuesto del título (7 mg, rendimiento de un 17 %) se obtuvo en forma de un polvo de color marrón pálido de la misma manera que para el Ejemplo 1, (3).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 3,53 (1H, d, J = 11 Hz), 3,64 (1H, d, J = 11 Hz), 3,80 (2H, s), 6,71 (2H, d, J = 9 Hz), 7,01 (2H, d, J = 9 Hz), 7,23 (1H, d, J = 9 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9 Hz), 7,82 (1H, d, J = 6 Hz), 8,19 (1H, s), 8,71 (1H, d, J = 6 Hz), 9,22 (1H, s).

(5) 5-[4-[(2-Cloropiridin-3-il)carbonilamino]fenil]-1H-[1,4]diazepino[2,3-f]isoquinolin-2,4(3H,5H)-diona

Usando ácido 2-cloronicotínico (32 mg, 0,2 mmol) y 5-(4-aminofenil)-1H-[1,4]diazepino[2,3-f]isoquinolin-2,4(3H,5H)-diona (6 mg, 0,02 mmol), el compuesto del título (8 mg, rendimiento de un 85 %) se obtuvo en forma de un polvo de color marrón pálido de la misma manera que para el Ejemplo 149.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 3,19 (1H, d, J = 12 Hz), 3,75 (1H, d, J = 12 Hz), 7,16 (1H, d, J = 9 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 5 Hz, 7 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8 Hz), 7,88 (1H, d, J = 9 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8 Hz), 8,13 (1H, d, J = 6 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5 Hz), 8,64 (1H, d, J = 6 Hz), 9,27 (1H, s), 10,80 (1H, s), 11,01 (1H, s a).

Ejemplo 213

5-[4-[(2-Cloropiridin-3-il)carbonilamino]fenil]-8,9,10,11-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[2,3-f]isoquinolin-2,4(3H,5H)-diona

Se disolvió 5-[4-[(2-cloropiridin-3-il)carbonilamino]fenil]-1H-[1,4]diazepino[2,3-f]isoquinolin-2,4(3H,5H)-diona (10 mg, 0,022 mmol) en ácido acético (0,4 ml), la solución se añadió con borohidruro sódico (64 mg, 0,11 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, y a continuación se añadió adicionalmente con borohidruro sódico

(64 mg, 0,11 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta mezcla de reacción se añadió con agua, se hizo básica con carbonato sódico, y se extrajo tres veces con cloroformo, y la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se lavó con acetato de etilo para dar el compuesto del título (7 mg, rendimiento de un 68 %) en forma de cristales de color marrón pálido.

RMN ¹H (DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 2,8-3,0 (2H, m), 3,0-3,1 (2H, m), 3,05 (1H, d, J = 11 Hz), 3,56 (1H, d, J = 11 Hz), 3,79 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 8 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 5 Hz, 8 Hz), 7,73 (2H, d, J = 9 Hz), 7,78 (2H, d, J = 8 Hz), 8,08 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 2 Hz, 5 Hz), 8,64 (1H, d, J = 6 Hz), 9,93 (1H, s), 10,75 (1H, s).

Ejemplo 214

5-[4-[(2-Isopropilbenzoil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona

Usando la 5-(4-aminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona (32 mg, 0,10 mmol) obtenida en el Ejemplo 1, (3), y cloruro de 2-isopropilbenzoilo (0,20 mmol), el compuesto del título (16 mg, rendimiento de un 35 %) se obtuvo de la misma manera que para el Ejemplo 1, (4).

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) δ: 1,23 (6H, d, J = 6 Hz), 3,16 (1H, d, J = 12 Hz), 3,2-3,3 (1H, m), 3,70 (1H, d, J = 12 Hz), 7,03 (1H, d, J = 9 Hz), 7,20 (2H, d, J = 9 Hz), 7,2-7,5 (4H, m), 7,5-7,8 (3H, m), 7,81 (2H, d, J = 8 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8 Hz), 8,26 (1H, d, J = 8 Hz), 10,51 (1H, s), 10,88 (1H, s).

Ejemplo 215

(Actividad antagonista del receptor P2X4)

(Método de ensayo)

La actividad antagonista del receptor P2X4 de los compuestos de la presente invención se midió como sigue a continuación. Las células 1321N1 que expresan de forma estable el receptor P2X4 humano se inocularon en una placa de 96 pocillos, se cultivaron en las condiciones de 37 °C y CO₂ al 5 % durante 24 horas, y a continuación se usaron para la medición del calcio intracelular. Fura-2 AM, que es un indicador fluorescente de calcio, se usó para la medición del calcio intracelular. El Fura-2 AM disuelto en un tampón de ensayo se añadió a las células, se dejó que las células sedimentaran a temperatura ambiente durante 45 minutos de modo que el Fura-2 AM se incorporara en las células, y a continuación la placa se sometió a la medición de fluorescencia. El tratamiento de las células con cada sustancia de ensayo se realizó 15 minutos antes de la adición de ATP, y se midió el influjo de calcio en las células como una respuesta inducida mediante la adición de ATP en el tiempo usando un lector de microplacas. La proporción de valores de fluorescencia obtenidos con luces de excitación de 340 nm y 380 nm se usó como un índice del cambio del nivel de calcio intracelular, y la actividad de inhibición de la sustancia de ensayo se calculó basándose en la comparación con el valor obtenido en ausencia de la sustancia de ensayo (control).

(Resultados del ensayo)

[Tabla 22]

Compuesto de ensayo	Actividad inhibitoria CI ₅₀ (μM)
Ejemplo 13	0,54
Ejemplo 20	1,2
Ejemplo 48	0,43
Ejemplo 106	1,8
Ejemplo 173	0,064
Ejemplo 196	0,97
Ejemplo 197	0,44
Paroxetine	4,0

Como se observa claramente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 22, se encontró que los compuestos de la presente invención tienen una actividad antagonista del receptor P2X4 superior.

Ejemplo 216

De la misma manera que para el Ejemplo 215, los compuestos de los Ejemplos 118, y 208 a 210 se sometieron a

ensayo para la actividad antagonista del receptor P2X4, y se otorgan los resultados que se muestran en la Tabla 23.

[Tabla 23]

Compuesto de ensayo	Actividad inhibitoria CI_{50} (μ M)
Ejemplo 118	1,1
Ejemplo 208	1,3
Ejemplo 209	0,94
Ejemplo 210	1,4

5 Como se observa claramente a partir de los resultados mostrados en la Tabla 23, se encontró que los compuestos de la presente invención que se describen en los ejemplos tienen una actividad antagonista del receptor P2X4 superior.

10 Ejemplo 217

(Actividad analgésica)

La actividad analgésica de los compuestos de la presente invención se midió con el método que sigue a continuación.

15 Preparación de modelo de dolor neurogénico (modelo de Chung modificado)

20 El modelo de dolor neurogénico (modelo de Chung modificado) se preparó de acuerdo con la descripción del documento de no patente 9. De forma más específica, con anestesia de isoflurano, el pelo del lomo de las ratas fue rasurado ampliamente, las partes rasuradas se limpiaron con alcohol de frotamiento, las ratas fijaron en una incubadora en la posición abdominal, y las pieles se cortaron y se abrieron a lo largo de la línea mediana dorsal en los lados superior e inferior del hueso sacroilíaco. El músculo paravertebral lateral izquierdo se separó en la región sacra, y a continuación el ligamento se separó. El borde sacroilíaco y la parte superior del mismo se cortaron y se abrieron a lo largo de la pirámide, se ligó el nervio L5 y se cortó el nervio en el lado periférico. La herida quirúrgica se suturó y se previno la infección por inyección intraperitoneal de Luinesina después de la operación.

25 El valor de umbral de dolor (umbral de retirada de la pata (g)) se calculó de acuerdo con el método de ascenso y descenso estimulando la planta de la pata con un filamento de von Frey (Stoelting Co., EVALUADOR SENSORIAL CON ENSAYO DE TACTO) y determinando la presencia o ausencia de respuesta de retirada. Se determinó que las ratas que presentaban un valor umbral del dolor de un 50 % de 5 g o menor en la prueba del filamento de von Frey presentaban alodinia.

30 Método de ascenso y descenso y método de cálculo del valor de umbral de un 50 %

35 Con respecto a los filamentos de von Frey, se usaron siete filamentos quedaban diferentes fuerzas de estimulación. El valor del umbral de un 50 % se calculó de acuerdo con el método de ascenso y descenso haciendo referencia al método de Chaplan *et al.* (Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, Chung JM, Yaksh TL.: Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw, J. Neurosci. Methods, 53: 55-63 (1994).

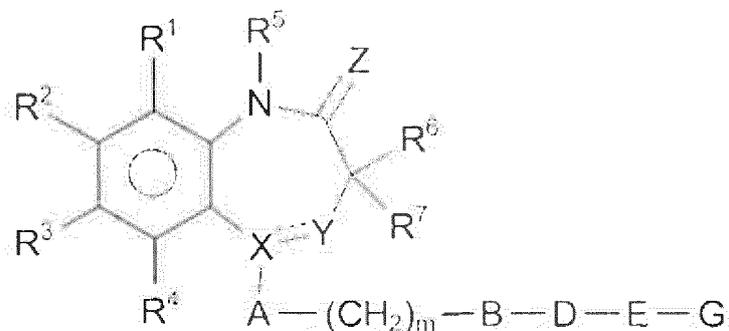
40 Método de evaluación y resultados

45 La eficacia se evaluó mediante la administración de los compuestos de los Ejemplos 48 y 118 por vía oral usando una aguja de alimentación oral para ratas el día 9 después de la operación de Chung modificada, y observando la influencia en el valor del umbral de dolor determinado con el ensayo de filamento de von Frey. Como resultado, la administración oral de 50 mg/kg de los compuestos de los Ejemplos 48 y 118 elevaba el valor del umbral de dolor de la extremidad dañada, y se observó que había una diferencia significativa en comparación con el resultado para el grupo de vehículo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I), o una sal farmacológicamente aceptable del mismo

5 [Fórmula I]



10 (en la que, R^1 y R^2 pueden ser iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcóxicarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono), un grupo fenilo que puede estar sustituido, un grupo piridilo que puede estar sustituido, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono),

15 R^1 y R^2 se pueden unir entre sí para formar un anillo condensado seleccionado entre anillo de naftaleno, anillo de quinolina, anillo de isoquinolina, anillo de tetrahidronaftaleno, anillo de indano, anillo de tetrahidroquinolina, y anillo de tetrahidroisoquinolina junto con el anillo de benceno al que se unen, y el anillo constituido por R^1 y R^2 , unidos entre sí, junto con los átomos de carbono a los que R^1 y R^2 se unen pueden estar sustituidos con 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo cicloalquilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcóxicarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono), y un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono),

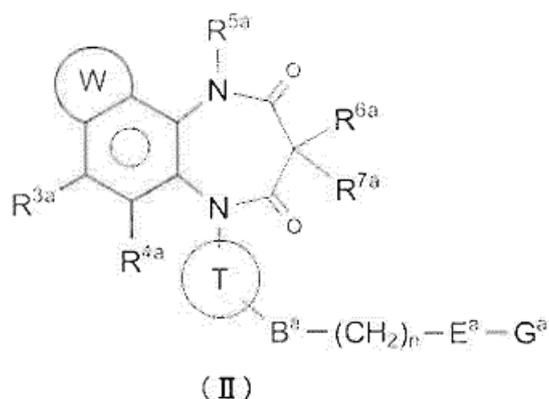
20 R^3 y R^4 pueden ser iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcóxicarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono), o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono),

25 R^5 representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con grupo hidroxilo, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono),

30 R^6 y R^7 pueden ser iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un

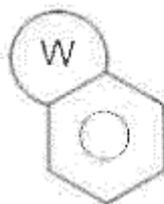
- átomo de halógeno, grupo hidroxilo, o grupo amino,
 X representa C, CH o N,
 Y representa N, NH o C(=O),
 con la condición de que cuando X sea N, Y no sea N, o NH, y
 cuando X sea C o CH, Y no sea C(=O),
 la línea doble que consiste en la línea continua y la línea discontinua representa un enlace sencillo o un doble enlace,
 Z representa átomo de oxígeno,
 A representa anillo de benceno, anillo de piridina, anillo de tiofeno, anillo de pirimidina, anillo de naftaleno, anillo de quinolina, o anillo de indol, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 8 átomos de carbono), grupo fenilo, y grupo piridilo, como un sustituyente, o representa un enlace atómico,
 B representa N(R⁸)C(=O), NHCONH, CON(R⁹), NHC(=S)NH, N(R¹⁰)SO₂, SO₂N(R¹¹), u OSO₂, en los que R⁸, R⁹, R¹⁰ y R¹¹ representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con grupo hidroxilo, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono), y el resto alqueno tiene de 1 a 8 átomos de carbono),
 D representa una cadena de alqueno que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con grupo hidroxilo, y un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 8 átomos de carbono), como un sustituyente, y puede tener adicionalmente un doble enlace, o representa un enlace atómico,
 E representa O, S, NR¹², o un enlace atómico, en el que R¹² representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con grupo hidroxilo, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 8 átomos de carbono),
 G representa piperazina, piperidina, morfolina, ciclohexano, benceno, naftaleno, quinolina, quinoxalina, bencimidazol, tiofeno, imidazol, tiazol, oxazol, indol, benzofurano, pirrol, piridina, o pirimidina, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo metilendioxi, grupo carboxilo, grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 8 átomos de carbono), un grupo fenilo que puede estar sustituido, un grupo piridilo que puede estar sustituido, un grupo imidazolilo que puede estar sustituido, un grupo oxazolilo que puede estar sustituido, y un grupo tiazolilo que puede estar sustituido, y m representa un número entero de 0 a 5,
 con la condición de que esos compuestos, en los que R¹ y R² no se unen entre sí para formar un anillo, X es C, Y es N, la línea doble que consiste en la línea continua y la línea discontinua es un doble enlace, Z es átomo de oxígeno, A es anillo de benceno, m es 0, B es C(=O)NH, E es un enlace atómico, y G es grupo fenilo, estén excluidos).
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que X es N, Y es C(=O), y la línea doble que consiste en la línea continua y la línea discontinua es un enlace sencillo.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que X es C, Y es N, y la línea doble que consiste en la línea continua y la línea discontinua es un doble enlace.
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto está representado por la siguiente fórmula general (II):

[Fórmula 2]



(en la que, en la fórmula,

[Fórmula 3]



5

representa anillo de naftaleno, anillo de quinolina, anillo de isoquinolina, anillo de tetrahidronaftaleno, anillo de indano, anillo de tetrahydroquinolina, o anillo de tetrahydroisoquinolina,

10 estos anillos pueden estar sustituidos con 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono), y un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 8 átomos de carbono),

15 R^{3a} y R^{4a} pueden ser iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono), o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 8 átomos de carbono),

20 R^{5a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con grupo hidroxilo, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alqueno tiene de 1 a 8 átomos de carbono),

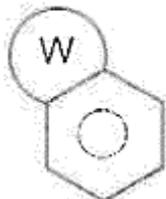
30 R^{6a} y R^{7a} pueden ser iguales o diferentes, y representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, o grupo amino,

35

[Fórmula 4]



- representa anillo de benceno, anillo de piridina, anillo de tiofeno, anillo de pirimidina, anillo de naftaleno, anillo de quinolina, o anillo de indol, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenos tiene de 1 a 8 átomos de carbono), grupo fenilo, y grupo piridilo, como un sustituyente,
- B^a representa N(R^{8a})C(=O), NHCONH, CON(R^{9a}), NHC(=S)NH, N(R^{10a})SO₂, SO₂N(R^{11a}), u OSO₂, en los que R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} representan átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con grupo hidroxilo, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenos tiene de 1 a 8 átomos de carbono), E^a representa O, S, NR^{12a}, o un enlace atómico, en el que R^{12a} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con grupo hidroxilo, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenos tiene de 1 a 8 átomos de carbono),
- G^a representa piperazina, piperidina, morfolina, ciclohexano, benceno, naftaleno, quinolina, quinoxalina, bencimidazol, tiofeno, imidazol, tiazol, oxazol, indol, benzofurano, pirrol, piridina, o pirimidina, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, un grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo metilendioxi, grupo carboxilo, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenos tiene de 1 a 8 átomos de carbono), un grupo fenilo que puede estar sustituido, un grupo piridilo que puede estar sustituido, un grupo imidazolilo que puede estar sustituido, un grupo oxazolilo que puede estar sustituido, y un grupo tiazolilo que puede estar sustituido, como un sustituyente, y
- n representa un número entero de 0 a 5).
5. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R¹ y R² mencionados en la Fórmula (I) se unen entre sí para formar anillo de naftaleno, o anillo de tetrahidronaftaleno junto con el anillo de benceno al que se unen, y el anillo de benceno o anillo de ciclohexeno formado por R¹, R², unidos entre sí, junto con los átomos de carbono a los que R¹ y R² se unen pueden estar sustituidos con 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono), y un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquilenos tiene de 1 a 8 átomos de carbono); o en el que

[Fórmula 5]

mencionada en la Fórmula (II)

es anillo de naftaleno o anillo de tetrahidronaftaleno, que puede estar sustituido con 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo carboxilo, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxycarbonilo (el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono), y un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono), como un sustituyente.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^3 y R^4 mencionados en la fórmula (I) o R^{3a} y R^{4a} mencionados en la fórmula (II) pueden ser iguales o diferentes, y son átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono).

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^5 mencionado en la fórmula (I) o R^{5a} mencionado en la fórmula (II) es átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, o un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono).

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que R^6 y R^7 mencionado en la fórmula (I) o R^{6a} y R^{7a} mencionados en la fórmula (II) pueden ser iguales o diferentes, y son átomo de hidrógeno, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, o un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno.

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que A mencionado en la fórmula (I) o

[Fórmula 6]

mencionado en la fórmula (II) es grupo fenilo, o grupo piridilo, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo aralquilo (el resto arilo tiene de 6 a 10 átomos de carbono, y el resto alquileo tiene de 1 a 8 átomos de carbono), grupo fenilo, y grupo piridilo, como un sustituyente.

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que B mencionado en la fórmula (I) o B^a mencionado en la fórmula (II) es $NHC(=O)$, $NHCONH$, $CONH$, $NHC(=S)NH$, $NHSO_2$, SO_2NH , u OSO_2 .

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que G mencionado en la fórmula (I) o G^a mencionado en la fórmula (II) es piperazina,

5 piperidina, morfolina, ciclohexano, benceno, naftaleno, quinolina, quinoxalina, bencimidazol, tiofeno, imidazol, tiazol, oxazol, indol, benzofurano, pirrol, piridina o pirimidina, que puede tener de 1 a 4 de los mismos o diferentes sustituyentes seleccionados entre un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alqueno que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un grupo alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno, un átomo de halógeno, grupo hidroxilo, grupo nitro, grupo ciano, grupo amino, un grupo alquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, un grupo dialquilamino que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, un grupo acilo que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, grupo metilendioxi, grupo carboxilo, un grupo alquilsulfinilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, un grupo alquiltio que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y un grupo alquilsulfonilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, como un sustituyente.

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que m mencionado en la fórmula (I) es 0 o n mencionado en la fórmula (II) es 0.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en los siguientes (1) a (214):

- (1) 5-(4-benzoilaminofenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (2) 5-[4-[2-(trifluorometil)benzoil]aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (3) 5-[4-(3-bromobenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona
- (4) 5-[4-[4-(trifluorometil)benzoil]aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (5) 5-[4-(2-metilbenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (6) 5-[4-(2,6-dimetilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (7) 5-[4-(2,6-diclorobenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (8) 5-[4-(3-clorobenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (9) 5-[4-(2-fenilacetilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (10) 1-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-3-feniltiourea;
- (11) 5-[4-(2,3-dimetoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (12) 5-[4-(2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (13) 5-[4-[(2-clorofenilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (14) 5-[4-(2,3-dimetilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (15) 5-[4-(2,5-dimetilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (16) 5-[4-(5-bromo-2-clorobenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (17) 5-[4-(2,4-diclorobenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (18) 5-[4-(2-hidroxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (19) 5-[4-(2,3-hidroxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (20) 1-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-3-fenilurea;
- (21) 5-[4-[(2,6-diclorofenilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (22) 5-[4-[(2-metoxifenilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (23) 5-[4-[(2-hidroxifenilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (24) 1-(2-clorofenil)-3-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]tiourea;
- (25) 5-[4-[3-(trifluorometil)benzoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (26) 5-[4-[2-[(2-trifluorometil)fenil]acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (27) 1-(2-clorofenil)-3-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]urea;
- (28) 5-[4-[(2-fenilpropionil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (29) 5-[4-(2-cloro-3-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (30) 5-[4-(3-fenilpropionilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (31) 5-[4-[(1H-indol-3-carbonil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (32) 5-[4-(2-cloro-3-hidroxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (33) 5-[4-[(2-metil-2-fenilpropionil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (34) 5-[4-(2-fenoxiacetilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (35) 5-[4-[2-(2-cloro-4-metoxifenil)acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona,
- (36) 5-[4-[(1-metil-1H-imidazol-2-carbonil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (37) 5-[4-[2-(2,4-diclorofenil)acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (38) 5-[4-[2-(2-cloro-4-hidroxifenil)acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (39) 5-[4-(3-fenilpropionilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (40) clorhidrato de 5-[4-[(3-piridilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona
- (41) 5-[4-(1H-bencimidazol-2-carbonilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (42) 1-[4-(2,3-dimetilbenzoilamino)fenil]-7-metoxi-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (43) 5-[4-[(benzoilamino)metil]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (44) 5-[4-[(2-clorobenzoilamino)metil]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (45) 1-[4-(2,3-dimetilbenzoilamino)fenil]-7-hidroxi-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (46) 5-[4-(2-clorobenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (47) 5-[4-(2-bromobenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (48) 5-[4-(2-yodobenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (49) 5-[4-(2,3-dimetilbenzoilamino)-3-fluorofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;

- (50) 5-[4-[2-(2-metilfenil)acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (51) 5-[4-[(quinoxalin-2-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (52) 5-[4-[(5-metiltiofen-2-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 5 (53) 5-[3-[(2-clorofenilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (54) 5-[4-[(2,4,6-trimetilbenzoil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (55) 5-[4-(ciclohexilcarbonilamino)fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (56) 1-[4-(2,3-dimetilbenzoil)aminofenil]-6-metil-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (57) 5-[4-[(2-etilbenzoil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 10 (58) 5-[4-[(6-metilpiridin-2-il)carbonilamino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (59) 5-[4-[(2-metilpiridin-3-il)carbonilamino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (60) 1-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-3-(2-metilfenil)tiourea;
- (61) 5-[4-(2-metoxi-3-metilbenzoil)aminofenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 15 (62) 5-[4-(2,3-diclorobenzoil)aminofenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (63) 5-[4-(2,3-dimetilbenzoilamino)-3-hidroxifenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (64) 5-[4-(2-cloro-3-metoxibenzoilamino)fenil]-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona;
- (65) 5-[4-[(4-dimetilaminobenzoil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (66) 5-[4-[2-(2,4-diclorofenoxi)acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 20 (67) 5-[4-[2-(2-metilfenoxi)acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (68) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)butil]-2-cloro-3-metoxibenzamida;
- (69) 5-[4-(2-cloro-3-hidroxibenzoilamino)fenil]-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona;
- (70) 5-[4-(2-acetilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (71) 5-[4-(2-terc-butilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 25 (72) 5-[2-(2-yodobenzoil)aminoetil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (73) 5-[3-[(2-yodobenzoil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (74) 6,7-dimetil-1-[4-(2-yodobenzoil)aminofenil]-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (75) clorhidrato de 5-[4-[(1-metilpiperidin-4-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (76) 5-[4-[(benzofuran-2-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 30 (77) 5-[4-[(1-metil-1H-indol-3-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (78) 5-[4-(2-propenilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (79) 5-[4-(2-propilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (80) 5-[3-fluoro-4-(2-yodobenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (81) 5-[4-(2-hidroxi-3-metilbenzoil)aminofenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 35 (82) 5-[4-[(2-isopropoxibenzoil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (83) 5-[4-[(3-metiltiofen-2-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (84) 5-[4-(2-fenoxipropionilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (85) 5-[4-[2-(4-cloro-2-metilfenoxi)acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (86) 5-[4-(4-fluoro-2-trifluorometilbenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 40 (87) 5-[4-(4-fluoro-2-metoxibenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (88) 5-[4-(4-fluoro-2-hidrooxibenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (89) 5-[3-[(2-yodofenilacetil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (90) 5-[4-(2-metil-2-fenoxipropionilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (91) 5-[4-(2-terc-butilbenzoilamino)fenil]-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona;
- 45 (92) 5-[4-[(3-dimetilaminobenzoil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (93) 5-[4-(4-yodo-2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (94) 5-[4-(6-fluoro-2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (95) 5-[4-(2-hidroxi-4-yodobenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (96) 5-[4-(6-fluoro-2-hidroxi-amino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 50 (97) 5-[4-(2-fluorobenzoil)aminofenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (98) 5-[4-[(2-dimetilaminobenzoil)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (99) 5-[4-(2-metoxi-6-metilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (100) 5-[4-(2-hidroxi-6-metilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (101) 5-[4-[3-(2-metilfenil)propionilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 55 (102) 5-(4-fenilcarbamoilfenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (103) 5-(4-bencilcarbamoilfenil)-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (104) 5-[4-[3-(2-metilfenil)propenoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (105) 5-[4-[3-(2-clorofenil)propionilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (106) 5-[4-(2-yodobenzoil)aminofenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 60 (107) 5-[4-[(1-metil-1H-pirrol-2-ilacetil)amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (108) 5-[4-(2-clorobencil)carbamoilfenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (109) 5-[4-[3-(2-clorofenil)propenoilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (110) 5-[4-(2-clorofenil)carbamoilfenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 65 (111) 5-[4-(6-bromo-2,3-metilendioxiibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (112) 5-[4-(6-bromo-2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;

- (113) 5-[4-[(2-terc-butilbenzoi)amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (114) 5-[2-(2-yodobenzoil)aminopiridin-5-il]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (115) 5-[4-(6-bromo-2-hidroxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 5 (116) 5-[4-(6-cloro-2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (117) 5-[4-(2-yodobenzoilamino)fenil]-1H-[1,4]diazepino[2,3-h]quinolina-2,4(3H,5H)-diona;
- (118) 5-[4-(6-cloro-2-hidroxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (119) 5-[4-(2-hidroxi-6-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (120) 5-[4-(2-metoxi-6-(trifluorometil)benzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 10 (121) 5-[4-(2-hidroxi-6-(trifluorometil)benzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (122) 5-[4-[(2-isopropenilbenzoi)amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (123) 5-[4-[(2-isopropilbenzoi)amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (124) 5-[4-(2-cloro-5-(metiltio)benzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (125) 5-[4-(2-(metiltio)benzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (126) 5-[4-(3-(metiltio)benzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 15 (127) 5-[4-(2-etil-6-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (128) 5-[4-(3-metanosulfonibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (129) 6-etil-1-[4-(2-yodobenzoil)aminofenil]-1H-1,5-benzodiazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (130) 5-[4-(2-etil-6-hidroxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 20 (131) 5-[4-(3-metanosulfonilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (132) 5-[4-(2-cloro-5-metanosulfonilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (133) 5-[4-(2-metanosulfonilbenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (134) clorhidrato de 5-[4-[[2-(4-morfolinil)acetil]amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 25 (135) 5-[4-(2-cloro-6-metoxibenzoilamino)fenil]-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona;
- (136) 5-[4-[[3-cloropiridin-2-il]carbonil]amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (137) 5-[4-(2-cloro-6-hidroxibenzoilamino)fenil]-1,3-dihidronafto[1,2-e]-1,4-diazepin-2-ona;
- (138) 5-[4-(3-cloro-2-metoxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (139) 5-[4-[(3-metilpiridin-2-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 30 (140) 5-[4-[[3-cloropiridin-2-il]carbonil]amino]fenil]-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (141) 5-[4-(3-cloro-2-hidroxibenzoilamino)fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (142) 5-[4-[[3-hidroxipiridin-2-il]carbonil]amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (143) 5-[4-[(3-vinilpiridin-2-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- 35 (144) 5-[4-[(3-etilpiridin-2-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
- (145) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitrobencenosulfonamida;
- (146) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]bencenosulfonamida;
- (147) 3-bromo-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]bencenosulfonamida;
- (148) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-3-metoxibencenosulfonamida;
- (149) N-[3-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]bencenosulfonamida;
- 40 (150) N-[3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitrobencenosulfonamida;
- (151) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitro-bencenosulfonamida;
- (152) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-N-metil-2-nitrobencenosulfonamida;
- (153) N-[3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-N-metil-2-nitrobencenosulfonamida;
- 45 (154) 4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)-N-fenilbencenosulfonamida;
- (155) N-[3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-naftalensulfonamida;
- (156) N-[3-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-1-naftalensulfonamida;
- (157) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]ciclohexanosulfonamida;
- (158) clorhidrato de N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-3-piridinsulfonamida;
- 50 (159) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-4-isopropilbencenosulfonamida;
- (160) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenilmetanosulfonamida;
- (161) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-3-piridinsulfonamida;
- (162) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-naftalensulfonamida;
- (163) sulfonato de 4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil-1,3-bromobenceno;
- 55 (164) N-bencil-N-[4-(1-bencil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitrobencenosulfonamida;
- (165) N-bencil-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-nitrobencenosulfonamida;
- (166) 3-bromo-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-N-metilbencenosulfonamida;
- (167) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-N-metil-2-nitrobencenosulfonamida;
- 60 (168) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-N-(2-hidroxietil)-2-nitrobencenosulfonamida;
- (169) N-[4-(7-cloro-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)fenil]bencenosulfonamida;
- (170) N-[4-(7-bromo-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)fenil]bencenosulfonamida;
- (171) N-[4-[(2,4-dioxo-7-(trifluorometil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)fenil]bencenosulfonamida;
- (172) N-[4-(2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)fenil]bencenosulfonamida;
- 65 (173) 1-(2-clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida;
- (174) 1-(3-bromofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida;

- (175) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-trifluorometilbencenosulfonamida;
 (176) N-[4-(7-bromo-6-metil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-1-il)fenil]bencenosulfonamida;
 (177) 1-(2-clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida;
 5 (178) 3-bromo-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]bencenosulfonamida;
 (179) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-3-metoxibencenosulfonamida;
 (180) 1-(2-bromofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida;
 (181) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-1-(2-metilfenil)metanosulfonamida;
 (182) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-1-(2-nitrofenil)metanosulfonamida;
 10 (183) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-2-feniletanosulfonamida;
 (184) 1-(2,3-diclorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida;
 (185) 1-(2-clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-7-metoxi-1H-benzo[1,2-b][1,4]diazepin-1-il)fenil]metanosulfonamida;
 (186) 1-(2-clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-7-hidroxil-1H-benzo[1,2-b][1,4]diazepin-1-il)fenil]metanosulfonamida;
 15 (187) 1-(4-clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida;
 (188) 1-(2-clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida;
 (189) 1-(2-clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)-2-metoxifenil]metanosulfonamida;
 (190) 1-(2-clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)-2-hidroxifenil]metanosulfonamida;
 20 (191) 1-(2,6-diclorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida;
 (192) 1-(2-clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-6-metil-1H-benzo[1,2-b][1,4]diazepin-1-il)fenil]metanosulfonamida;
 (193) 1-(2-clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)propil]metanosulfonamida;
 25 (194) 1-(2-clorofenil)-N-[2-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)etil]metanosulfonamida;
 (195) N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-1-(2-yodofenil)metanosulfonamida;
 (196) 1-(2-clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]-N-metilmetanosulfonamida;
 30 (197) 1-(2-clorofenil)-N-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-nafto[1,2-e][1,4]diazepin-5-il)fenil]metanosulfonamida;
 (198) 1-[(2-trifluorometil)fenil]-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metilmetanosulfonamida;
 (199) 1-(2-etilfenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metilmetanosulfonamida;
 35 (200) 1-(2,3-dimetilfenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metilmetanosulfonamida;
 (201) 2-(2-clorofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metiletanosulfonamida;
 (202) 1-(2-nitrofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metilmetanosulfonamida;
 40 (203) 1-(2-aminofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metilmetanosulfonamida;
 (204) 1-(2-dimetilaminofenil)-N-[4-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidronafto[1,2-b][1,2-b][1,4]diazepin-5-il)fenil]fenil-N-metilmetanosulfonamida;
 45 (205) clorhidrato de 5-[4-[(piridin-4-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
 (206) clorhidrato de 5-[4-[2-[(piridin-3-il)oxi]acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
 (207) clorhidrato de 5-[4-[(piridin-3-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
 (208) clorhidrato de 5-[4-[(2-metilpiridin-3-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
 (209) 5-[4-[(2-cloropiridin-3-il)carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
 50 (210) 5-[4-[(2-piridin-2-il)oxi]acetilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
 (211) 5-[4-[[4-(trifluorometil)piridin-3-il]carbonilamino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona;
 (212) 5-[4-[(2-cloropiridin-3-il)carbonilamino]fenil]-1H-[1,4]diazepino[2,3-f]isoquinolin-2,4(3H,5H)-diona;
 (213) 5-[4-[(2-cloropiridin-3-il)carbonilamino]fenil]-8,9,10,11-tetrahidro-1H-[1,4]diazepino[2,3-f]isoquinolin-2,4(3H,5H)-diona; y
 55 (214) 5-[4-[(2-isopropilbenzoi)amino]fenil]-1H-nafto[1,2-b][1,4]diazepin-2,4(3H,5H)-diona.

14. Un antagonista del receptor P2X4 que, como un principio activo, contiene el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

- 60 15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o profilaxis de dolor neurogénico.