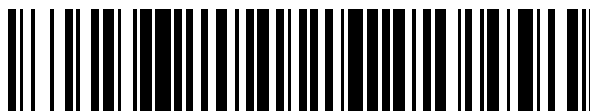


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 005**

51 Int. Cl.:

| | | | |
|--------------------|-----------|--------------------|-----------|
| C07D 401/14 | (2006.01) | C07D 417/10 | (2006.01) |
| C07D 413/14 | (2006.01) | C07D 243/02 | (2006.01) |
| C07D 401/04 | (2006.01) | A61K 31/55 | (2006.01) |
| C07D 401/10 | (2006.01) | A61P 35/00 | (2006.01) |
| C07D 401/12 | (2006.01) | A61P 31/12 | (2006.01) |
| C07D 403/10 | (2006.01) | | |
| C07D 403/14 | (2006.01) | | |
| C07D 409/10 | (2006.01) | | |
| C07D 413/04 | (2006.01) | | |
| C07D 413/10 | (2006.01) | | |

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.08.2013 PCT/EP2013/066931**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.02.2014 WO14026997**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.08.2013 E 13748072 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2885286**

54 Título: **2,3-Benzodiazepinas**

30 Prioridad:

16.08.2012 DE 102012214602
08.02.2013 DE 102013202104

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.08.2017

73 Titular/es:

BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT
(100.0%)
Müllerstrasse 178
13353 Berlin, DE

72 Inventor/es:

SIEGEL, STEPHAN;
BÄURLE, STEFAN;
CLEVE, ARWED;
HAENDLER, BERNARD;
FERNANDEZ-MONTALVAN, AMAURY ERNESTO;
MÖNNING, URSULA;
KRAUSE, SABINE;
LEJEUNE, PASCALE;
SCHMEES, NORBERT;
BUSEMANN, MATTHIAS;
HOLTON, SIMON y
KUHNKE, JOACHIM

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 628 005 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

2,3-Benzodiazepinas

La presente invención se refiere a fenil-2,3-benzodiazepinas sustituidas, inhibidoras de proteínas BET, especialmente inhibidoras de BRD4, a agentes farmacéuticos que contienen los compuestos según la invención, así como a los compuestos según la invención para el uso profiláctico y terapéutico en enfermedades hiperproliferativas, especialmente en enfermedades tumorales. Además, la presente invención se refiere a inhibidores de proteínas BET para su uso en hiperplasias benignas, enfermedades ateroscleróticas, septicemia, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades vasculares, infecciones virales, en enfermedades neurodegenerativas, en enfermedades inflamatorias, en enfermedades ateroscleróticas y en el control de la fertilidad masculina.

La familia de BET humana (familia del bromodominio y dominio C-terminal adicional) tiene cuatro miembros (BRD2, BRD3, BRD4 y BRDT) que contienen dos bromodominios relacionados y un dominio terminal adicional (Wu y Chiang, *J. Biol. Chem.*, 2007, 282: 13141-13145). Los bromodominios son regiones de la proteína que reconocen residuos de lisina acetilados. Tales lisinas acetiladas se encuentran frecuentemente en el extremo N-terminal de histonas (por ejemplo, histona 3 o histona 4) y son características de una estructura abierta de la cromatina y transcripción génica activa (Kuo y Allis, *Bioessays*, 1998, 20: 615-626). Se investigaron detalladamente los distintos patrones de acetilación que son reconocidos en las histonas por proteínas BET (Umehara y col., *J. Biol. Chem.*, 2010, 285: 7610-7618; Filippakopoulos y col., *Cell*, 2012, 149: 214-231). Adicionalmente, los bromodominios pueden reconocer otras proteínas acetiladas. Por ejemplo, BRD4 se une a RelA, lo que conduce a la estimulación de NF- κ B y actividad transcripcional de genes inflamatorios (Huang y col., *Mol. Cell. Biol.*, 2009, 29: 1375-1387; Zhang y col., *J. Biol. Chem.*, 2012, 287: 28840-28851; Zou y col., *Oncogene*, 2013, doi: 10.1038/onc.2013.179). Los dominios terminales adicionales de BRD2, BRD3 y BRD4 interactúan con varias proteínas que tienen una función en la modulación de la cromatina y la regulación de la expresión génica (Rahman y col., *Mol. Cell. Biol.*, 2011, 31: 2641-2652). Mecánicamente, las proteínas BET desempeñan una función importante en el crecimiento celular y en el ciclo celular. Están asociadas a cromosomas mitóticos, lo que sugiere una función en la memoria epigenética (Dey y col., *Mol. Biol. Cell*, 2009, 20: 4899-4909; Yang y col., *Mol. Cell. Biol.*, 2008, 28: 967-976). BRD4 es importante para la reactivación post-mitótica de la transcripción génica (Zhao y col., *Nat. Cell. Biol.*, 2011, 13: 1295-1304). Se mostró que BRD4 es esencial para la elongación de la transcripción y para el reclutamiento del complejo de elongación P-TEFb, que está constituido por CDK9 y ciclina T1, lo que conduce a la activación de la ARN polimerasa II (Yang y col., *Mol. Cell*, 2005, 19: 535-545; Schröder y col., *J. Biol. Chem.*, 2012, 287: 1090-1099). En consecuencia, se estimula la expresión de genes que participan en la proliferación celular tales como, por ejemplo, c-Myc y Aurora B (You y col., *Mol. Cell. Biol.*, 2009, 29: 5094-5103; Zuber y col., *Nature*, 2011, 478: 524-528). BRD2 y BRD3 se unen a genes transcritos en las regiones hiperacetiladas de la cromatina y promueven la transcripción mediante ARN polimerasa II (LeRoy y col., *Mol. Cell*, 2008, 30: 51-60).

La inactivación de BRD4 o la inhibición de la interacción con histonas acetiladas en distintas líneas celulares conducen a un bloqueo en G1 y a muerte celular por apoptosis (Mochizuki y col., *J. Biol. Chem.*, 2008, 283: 9040-9048; Mertz y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108: 16669-16674). También se mostró que BRD4 se une a regiones de promotor de varios genes que se activan en la fase G1 tales como, por ejemplo, ciclina D1 y D2 (Mochizuki y col., *J. Biol. Chem.*, 2008, 283: 9040-9048). Adicionalmente, se detectó una inhibición de la expresión de c-Myc, un factor esencial en la proliferación celular, después de la inhibición de BRD4 (Dawson y col., *Nature*, 2011, 478: 529-533; Delmore y col., *Cell*, 2011, 146: 1-14; Mertz y col., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, 108: 16669-16674).

Ratones inactivados en BRD2 y BRD4 mueren pronto durante la embriogénesis (Gyuris y col., *Biochim. Biophys. Acta*, 2009, 1789: 413-421; Houzelstein y col., *Mol. Cell. Biol.*, 2002, 22: 3794-3802). Los ratones BRD4 heterocigotos tienen distintas anomalías del crecimiento que se atribuyen a una proliferación celular reducida (Houzelstein y col., *Mol. Cell. Biol.*, 2002, 22: 3794-3802). Las proteínas BET desempeñan una función importante en distintos tipos de tumores. La fusión entre las proteínas BET BRD3 o BRD4 y NUT, una proteína que normalmente solo se expresa en testículo, conduce a una forma agresiva del carcinoma de células escamosas, llamado carcinoma de la línea media NUT (French, *Cancer Genet. Cytogenet.*, 2010, 203: 16-20). La proteína de fusión evita la diferenciación celular y promueve la proliferación (Yan y col., *J. Biol. Chem.*, 2011, 286: 27663-27675; Grayson y col., 2013, doi: 10-1038/onc.2013.126). El crecimiento de modelos *in vivo* derivados de esto se inhibe por un inhibidor de BRD4 (Filippakopoulos y col., *Nature*, 2010, 468: 1067-1073). Una selección de dianas terapéuticas en una línea celular de leucemia mieloide aguda (LMA) mostró que BRD4 desempeña una función importante en este tumor (Zuber y col., *Nature*, 2011, doi: 10.1038). La reducción de la expresión de BRD4 conduce a un bloqueo selectivo del ciclo celular y a apoptosis. El tratamiento con un inhibidor de BRD4 evita la proliferación de un xenoinjerto de LMA *in vivo*. Se detectó una amplificación de la región de ADN que contiene el gen de BRD4 en tumores de mama primarios (Kadota y col., *Cancer Res*, 2009, 69: 7357-7365). Para BRD2 también hay datos referentes a una función en tumores. Un ratón transgénico que expresa selectivamente BRD2 en niveles elevados en linfocitos B desarrolla linfomas y leucemias de linfocitos B (Greenwall y col., *Blood*, 2005, 103: 1475-1484).

Las proteínas BET también participan en infecciones virales. BRD4 se une a la proteína E2 de distintos virus del papiloma y es importante para la supervivencia de los virus en células latentemente infectadas (Wu y col., *Genes Dev.*, 2006, 20: 2383-2396; Vosa y col., *J. Virol.*, 2012, 86: 348-357; McBride y Jang, *Viruses*, 2013, 5: 1374-1394).

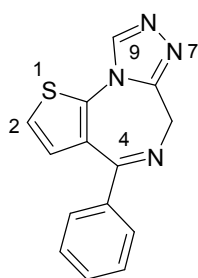
El virus del herpes, que es el responsable del sarcoma de Kaposi, también interacciona con distintas proteínas BET, lo que es importante para la resistencia a la enfermedad (Viejo-Borbolla y col., J. Virol., 2005, 79: 13618-13629; You y col., J. Virol., 2006, 80: 8909-8919). Mediante la unión a P-TEFb, BRD4 también desempeña una función importante en la replicación del VIH (Bisgrove y col., Proc. Natl Acad. Sci. USA, 2007, 104: 13690-13695).

5 Las proteínas BET también participan adicionalmente en procesos inflamatorios. Ratones hipomorfos para BRD2 muestran una inflamación reducida en tejido adiposo (Wang y col., Biochem. J., 2009, 425: 71-83). La infiltración de macrófagos en tejido adiposo blanco también está reducida en ratones deficientes en BRD2 (Wang y col., Biochem. J., 2009, 425: 71-83). También se mostró que BRD4 regula una serie de genes que están implicados en la inflamación. En macrófagos estimulados con LPS, un inhibidor de BRD4 evita la expresión de genes inflamatorios, tales como, por ejemplo, IL-1 o IL-6 (Nicodeme y col., Nature, 2010, 468: 1119-1123).

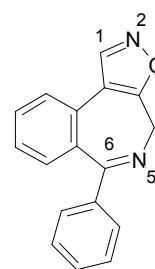
15 Las proteínas BET también regulan la expresión del gen ApoA1, que desempeña una función importante en aterosclerosis y en procesos inflamatorios (Chung y col., J. Med. Chem, 2011, 54: 3827-3838). La apolipoproteína A1 (ApoA1) es un constituyente principal de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y la elevada expresión de ApoA1 conduce a elevados valores de colesterol en sangre (Degoma y Rader, Nat. Rev. Cardiol., 2011, 8: 266-277). Valores elevados de HDL están asociados a un riesgo reducido de aterosclerosis (Chapman y col., Eur. Heart J., 2011, 32: 1345-1361).

Estado de la técnica

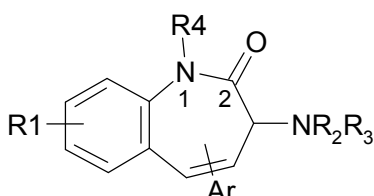
La nomenclatura usada en la consideración del estado estructural de la técnica se aclara mediante la siguiente Figura:



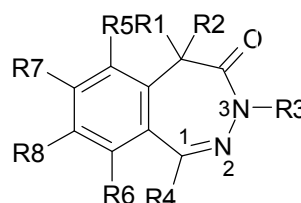
4-fenil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepina



6-fenil-4H-isoxazolo[5,4-d][2]benzazepina



3-amino-2,3-dihidro-1H-1-benzazepin-2-ona sustituida



3,5-dihidro-4H-2,3-benzodiazepin-4-ona sustituida

20 Referido a la estructura química, hasta la fecha solo se han descrito muy pocos tipos de inhibidores de BRD4 (Chun-Wa Chung y col., Progress in Medicinal Chemistry 2012, 51, 1-55).

25 Los primeros inhibidores de BRD4 publicados son fenil-tieno-triazolo-1,4-diazepinas (4-fenil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas) como se describe en el documento WO2009/084693 (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation) y con el compuesto JQ1 en el documento WO2011/143669 (Dana Farber Cancer Institute). La sustitución de la unidad tieno por una unidad benzo también conduce a inhibidores activos (J. Med. Chem. 2011, 54, 3827 – 3838; E. Nicodeme y col., Nature 2010, 468, 1119). Esta y otra publicación muestran que la unidad de pirazol condensada con el sistema de anillo de 1,4-benzodiazepina o tieno-1,4-diazepina participa activamente en la unión de la proteína diana BRD4 (P. Filippakopoulos y col., Nature 2010, 468, 1067). Otras 4-fenil-6H-tieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepinas y compuestos relacionados con anillos alternativos como componentes de fusión en lugar de la unidad benzo se tratan genéricamente o se describen directamente en el documento WO2012/075456 (Constellation Pharmaceuticals). El documento WO2012/075383 (Constellation Pharmaceuticals) describe 4H-isoxazolo[5,4-d][2]benzazepinas y 4H-isoxazolo[3,4-d][2]benzazepinas sustituidas en la posición 6, incluidos los compuestos que presentan fenilo opcionalmente sustituido en la posición 6, como inhibidores de BRD4 y también análogos con componentes de fusión heterocíclicos alternativos en lugar de la unidad benzo, por ejemplo, tieno- o piridiazepinas. Como otra clase estructural de inhibidores de BRD4 se describen 7-isoxazoloquinolinas y derivados de quinolona relacionados (documento WO2011/054843, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 22

(2012) 2963-2967, GlaxoSmithKline).

En los documentos WO94/26718 o EP0703222A1 (Yoshitomi Pharmaceutical Industries) se describen 3-amino-2,3-dihidro-1*H*-1-benzazepin-2-onas sustituidas o las 2-tionas correspondientes y análogos, en los que la unidad benzo está sustituida con sistemas monocíclicos alternativos y en los que la 2-cetona o la 2-tiona junto con el átomo de nitrógeno sustituido del anillo de azepina puede formar un heterociclo, como antagonistas de CCK y gastrina para la terapia de enfermedades del SNC, tales como estados de ansiedad y depresiones, así como de enfermedades del páncreas y de úlceras gastrointestinales. Los ligandos del receptor de gastrina y de colecistoquinina están descritos en el documento WO2006/051312 (James Black Foundation). También comprenden 3,5-dihidro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-onas sustituidas que se diferencian de los compuestos según la invención principalmente por el grupo oxo obligatorio en la posición 4 y por una cadena de alquilo en la posición 5 obligatoria que contiene un grupo carbonilo. Finalmente, en el documento WO97/34878 (Cocensys Inc.) se describen 3,5-dihidro-4*H*-2,3-benzodiazepin-4-onas sustituidas también como antagonistas de AMPA. A pesar de una reivindicación genérica muy amplia con respecto a los posibles patrones de sustitución en el esqueleto de la benzodiazepina, los ejemplos de realización se limitan a una parte muy estrecha.

Por tanto, sería deseable encontrar nuevos compuestos que presentaran propiedades profilácticas y terapéuticas.

Por tanto, es objetivo de la presente invención proporcionar compuestos y agentes farmacéuticos que contienen estos compuestos, que se aplican para un uso profiláctico y terapéutico en enfermedades hiperproliferativas, especialmente en enfermedades tumorales, y como inhibidores de proteínas BET en infecciones virales, en enfermedades neurodegenerativas, en enfermedades inflamatorias, en enfermedades ateroscleróticas y en el control de la fertilidad masculina.

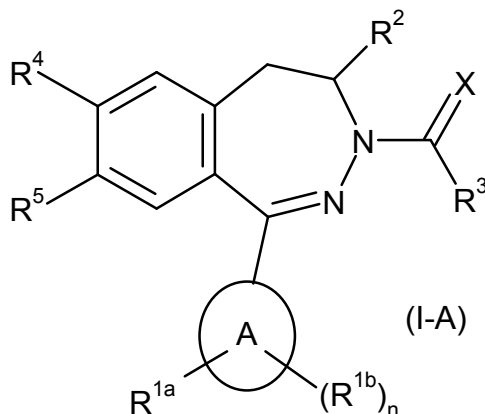
Los compuestos según la invención son nuevas fenil-2,3-benzodiazepinas (1-fenil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepinas) y heteroaril-2,3-benzodiazepinas (1-heteroaril-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepinas) que en el esqueleto de benzodiazepina no presentan ninguna fusión con una segunda unidad heterocíclica, especialmente un isoxazol o triazol, y sorprendentemente, a pesar de todo, son inhibidores de BRD4.

Además, los compuestos según la invención se diferencian de 2,3-benzodiazepinas conocidas tales como los numerosos antagonistas de AMPA publicados (documento WO0198280, Annovis Inc.; documento WO 9728135, Schering AG; para una visión general véase Med. Res. Rev. 2007, 27(2), 239-278) o de diazepinas análogas, en las que la unidad benzo está sustituida con otra unidad monocíclica, por su patrón de sustitución en el grupo fenilo o en la unidad benzo u otra unidad monocíclica: al menos un sustituyente en el grupo fenilo o en la unidad benzo es cíclico ((hetero)aromático, (hetero)cíclico) o es nuevo en la posición correspondiente, tal como, por ejemplo, trifluorometoxi o alquilaminosulfonilfenilo en la unidad benzo.

Los compuestos según la invención también se diferencian de los derivados de 2,3-benzodiazepina psicofarmacológicos conocidos, que son inhibidores del transportador de adenosina y del receptor de MT2 (documento WO2008/124075, Teva Pharm).

Los compuestos estructuralmente más próximos del estado de la técnica no se han desvelado en relación con la profilaxis y la terapia de enfermedades tumorales. Partiendo del estado de la técnica anteriormente descrito no hubo necesidad de modificar las estructuras del estado de la técnica de forma que se obtuvieran estructuras que fueran adecuadas para la profilaxis y terapia de enfermedades tumorales.

Se ha encontrado ahora que los compuestos de fórmula general (I-A)



en la que

X representa un átomo de oxígeno o de azufre, y

- A representa un anillo de heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo o representa un anillo de fenilo, y
- R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo,
- 5 o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterocicli)-alquilo C₁-C₆, N-(heterocicli)-alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo alcoxi C₁-C₆-carbonilo,
- 10 o representa un resto heterocicli monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxialquilo, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, aminoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, halofenilo, fenilalquilo C₁-C₆, piridinilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o un resto heterocicli monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,
- 15 o representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxialquilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, aminoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterocicli monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y/o con un resto fenilo, que a su vez puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃,
- 20 o representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, aminoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₃-carbonilo, -C(=O)NH₂, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocicli monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃,
- 25 y
- 30 n representa 0, 1 o 2, y
- R^{1b} representa halógeno, hidroxialquilo, ciano, nitro y/o representa un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocicli monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y
- 40 R² representa un resto alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo o cicloalquilo C₃ o C₄, y
- R³ representa ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino, y
- R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxialquilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
- 45 o representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo, carboxi, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, aminoalquilo C₁-C₆, heterocicli monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterocicli y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
- 50 o representan cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, aminoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y/o un resto heterocicli monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,
- 55 o representan heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, aminoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocicli monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,
- 60 o representan heterocicli monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que dado el caso puede estar
- 65

sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocíclico monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,

- 5 o
 10 R⁶ y R⁷ representan fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocíclico monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y
 15 R⁸ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, y
 R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, heterocíclico monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar fenilo, heteroarilo y heterocíclico dado el caso sustituidos una o dos veces con halógeno, alcoxi C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃, y
 R⁹ representa alquilo C₁-C₆,

así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales son especialmente muy adecuados para múltiples usos profilácticos y terapéuticos, especialmente en enfermedades hiperproliferativas, en enfermedades tumorales, además de como inhibidores de proteínas BET en infecciones virales, en enfermedades neurodegenerativas, en enfermedades inflamatorias, en enfermedades ateroscleróticas y en el control de la fertilidad masculina.

Por tanto, son un objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I-A), como se han descrito anteriormente, con la condición de que

- 25 si A representa un anillo de fenilo y R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino o alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, o representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que dado el caso pueden estar
 30 sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, heterocíclico monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterocíclico y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
 R^{1a} no representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterocíclico)-alquilo C₁-C₆, N-(heterocíclico)-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo.

Sorprendentemente, los compuestos según la invención inhiben la interacción entre proteínas BET, especialmente BRD4 y un péptido de histona 4 acetilado e inhiben el crecimiento de células cancerosas. Por tanto, representan nuevas estructuras para la terapia de enfermedades humanas y animales, especialmente de enfermedades cancerosas.

La invención se basa en las siguientes definiciones:

Alquilo:

Alquilo representa un resto de hidrocarburo monovalente saturado, lineal o ramificado, con generalmente 1 a 6 (alquilo C₁-C₆), preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono (alquilo C₁-C₃). A modo de ejemplo son de mencionar:

- 45 metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo, hexilo, *iso*-propilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, *iso*-pentilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, neo-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 2-etilbutilo, 1-etilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo.

Se prefieren un resto metilo, etilo, propilo, isopropilo o *terc*-butilo.

50 Cicloalquilo:

Cicloalquilo representa un resto de hidrocarburo monovalente saturado, mono- o bicíclico, con generalmente 3 a 10 (cicloalquilo C₃-C₁₀), preferiblemente 3 a 8 (cicloalquilo C₃-C₈), y con especial preferencia 3 a 7 (cicloalquilo C₃-C₇) átomos de carbono.

A modo de ejemplo y preferiblemente para restos cicloalquilo monocíclicos son de mencionar:

- 55 ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Se prefiere especialmente un resto ciclopropilo, ciclopentilo o ciclohexilo. A modo de ejemplo de restos cicloalquilo bicíclicos son de mencionar:

perhidropentalenilo, decalinilo.

Fenilalquilo:

5 Por fenil-C₁-C₆-alquilo se entiende un grupo que está compuesto por un resto fenilo dado el caso sustituido y un grupo alquilo C₁-C₆, y que está unido al resto de la molécula por un grupo alquilo C₁-C₆. El resto alquilo tiene a este respecto los significados anteriormente especificados bajo alquilo. Se prefiere fenil-alquilo C₁-C₃. A modo de ejemplo son de mencionar bencilo, fenetilo, fenilpropilo, fenilpentilo, prefiriéndose especialmente bencilo.

Alcoxi:

10 Alcoxi representa un resto alquiléter saturado, lineal o ramificado, de fórmula -O-alquilo con generalmente 1 a 6 (alcoxi C₁-C₆), preferiblemente 1 a 3 (alcoxi C₁-C₃) átomos de carbono. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar:

metoxi, etoxi, *n*-propoxi, isopropoxi, *terc*-butoxi, *n*-pentiloxi y *n*-hexiloxi.

Alcoxialquilo

Alcoxialquilo representa un resto alquilo sustituido con alcoxi. Alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃ significa a este respecto que el enlace a la molécula restante se realiza mediante la parte de alquilo.

15 Alcoxialcoxi

Alcoxialcoxi representa un resto alcoxi sustituido con alcoxi. Alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃ significa a este respecto que el enlace a la molécula restante se realiza mediante la parte de alcoxilo C₂-C₃ interna.

Oxo

20 Por oxo, un grupo oxo o un sustituyente oxo se entiende un átomo de oxígeno doblemente unido =O. Oxo puede estar unido a átomos de valencia adecuada, por ejemplo, a un átomo de carbono saturado o a azufre. Se prefiere el enlace a carbono con formación de un grupo carbonilo -C(=O)-. Se prefiere además el enlace de dos átomos de oxígeno doblemente unidos a un átomo de azufre con formación de un grupo sulfonilo -S(=O)₂.

Alquilamino

25 Alquilamino representa un resto amino con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente entre sí) con generalmente 1 a 6 (alquil C₁-C₆-amino), preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono (alquil C₁-C₃-amino).

Alquil (C₁-C₃)-amino representa, por ejemplo, un resto monoalquilamino con 1 a 3 átomos de carbono o un resto dialquilamino con respectivamente 1 a 3 átomos de carbono por sustituyente alquilo.

A modo de ejemplo son de mencionar:

30 metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *terc*-butilamino, *n*-pentilamino, *n*-hexilamino, *N,N*-dimetilamino, *N,N*-dietilamino, *N*-etil-*N*-metilamino, *N*-metil-*N-n*-propilamino, *N*-isopropil-*N-n*-propilamino, *N-terc*-butil-*N*-metilamino, *N*-etil-*N-n*-pentilamino y *N-n*-hexil-*N*-metilamino.

Alquilaminocarbonilo

35 Alquilaminocarbonilo representa el grupo alquilamino-C(=O)- con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente entre sí) con generalmente 1 a 6 (alquil C₁-C₆-aminocarbonilo), preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono (alquil C₁-C₃-aminocarbonilo).

Cicloalquilaminocarbonilo

Cicloalquilaminocarbonilo representa el grupo cicloalquil-NH-C(=O)- con un sustituyente cicloalquilo, generalmente constituido por 3 a 6 (cicloalquil C₃-C₆-aminocarbonilo) átomos de carbono.

A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar:

40 ciclopropilaminocarbonilo y ciclopentilaminocarbonilo.

Alquilcarbonilo

Alquilcarbonilo representa el grupo -C(=O)-alquilo con generalmente 1 a 6 (alquil C₁-C₆-carbonilo), preferiblemente 1 a 4, y con especial preferencia 1 a 3 átomos de carbono en la parte alquilo. A modo de ejemplo son de mencionar acetilo y propanoílo.

45 Alquilcarbonilamino

Alquilcarbonilamino representa el grupo alquil-C(=O)-NH- con generalmente 1 a 6 (alquil C₁-C₆-carbonilamino), preferiblemente 1 a 4, y con especial preferencia 1 a 3 átomos de carbono en la parte de alquilo.

Alcoxycarbonilo

Alcoxycarbonilo representa el grupo $-C(=O)-O$ -alquilo con generalmente 1 a 6 (alcoxi C_1-C_6 -carbonilo), preferiblemente 1 a 4, y con especial preferencia 1 a 3 átomos de carbono en la parte de alquilo.

A modo de ejemplo son de mencionar:

- 5 metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, *terc*-butoxycarbonilo, *n*-pentiloxycarbonilo y *n*-hexiloxycarbonilo.

Alquilsulfonilo

Alquilsulfonilo representa un resto saturado lineal o ramificado de fórmula $-S(=O)_2$ -alquilo con generalmente 1 a 6 (alquil C_1-C_6 -sulfonilo), preferiblemente -1 a 3 (alquil C_1-C_3 -sulfonilo) átomos de carbono.

- 10 A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar:

metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo.

Alquilsulfinilo

Alquilsulfinilo representa un resto saturado lineal o ramificado de fórmula $-S(=O)$ -alquilo con generalmente 1 a 6 (alquil C_1-C_6 -sulfinilo), preferiblemente 1 a 3 (alquil C_1-C_3 -sulfinilo) átomos de carbono.

- 15 A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar:

metilsulfinilo, etilsulfinilo, propilsulfinilo.

Alquilsulfonilamino

Alquilsulfonilamino representa un resto saturado lineal o ramificado de fórmula $-NH-S(=O)_2$ -alquilo con 1 a 3 (alquil C_1-C_3 -sulfonilo) átomos de carbono en el grupo alquilo. A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar:

- 20 metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino.

Alquilaminosulfonilo

Alquilaminosulfonilo representa el grupo alquilamino- $S(=O)_2$ - con uno o dos sustituyentes alquilo (seleccionados independientemente entre sí) con generalmente 1 a 6 (alquil C_1-C_6 -aminosulfonilo), preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono.

- 25 A modo de ejemplo y preferiblemente son de mencionar:

metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, dimetilaminosulfonilo.

Cicloalquilaminosulfonilo

Cicloalquilaminosulfonilo representa el grupo cicloalquil- $NH-S(=O)_2$ - con un sustituyente cicloalquilo, generalmente constituido por 3 a 6 (cicloalquil C_3-C_6 -aminosulfonilo) átomos de carbono.

- 30 A modo de ejemplo y preferiblemente es de mencionar:

ciclopropilaminosulfonilo.

Heteroátomos

Por heteroátomos se entiende átomos de oxígeno, nitrógeno y azufre.

Heteroarilo

- 35 Heteroarilo significa un sistema de anillo aromático monocíclico monovalente con 5 o 6 átomos de anillo, de los que al menos uno es un heteroátomo. Como heteroátomos pueden presentarse átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre. La valencia de enlace puede encontrarse en un átomo de carbono aromático discrecional o en un átomo de nitrógeno.

Un resto heteroarilo monocíclico según la presente invención tiene 5 o 6 átomos de anillo.

- 40 Los restos heteroarilo con 5 átomos de anillo comprenden, por ejemplo, los anillos:

tienilo, tiazolilo, furilo, pirrolilo, oxazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo y tiadiazolilo.

Los restos heteroarilo con 6 átomos de anillo comprenden, por ejemplo, los anillos:

piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo y triazinilo.

Heterociclilo

Heterociclilo significa un sistema de anillo monocíclico no aromático con al menos un heteroátomo o un heterogrupo. Como heteroátomos pueden presentarse átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre. Como heterogrupos pueden presentarse $-S(=O)-$, $-S(=O)_2-$ o $-N^+(O^-)-$.

- 5 Un anillo de heterociclilo monocíclico según la presente invención puede presentar 3 a 8, preferiblemente 5 a 8 o 4 a 7, con especial preferencia 5 o 6 átomos de anillo.

A modo de ejemplo y preferiblemente para restos heterociclilo monocíclicos con 3 átomos de anillo es de mencionar: aziridinilo.

- 10 A modo de ejemplo y preferiblemente para restos heterociclilo monocíclicos con 4 átomos de anillo son de mencionar: azetidínilo, oxetanilo.

A modo de ejemplo y preferiblemente para restos heterociclilo monocíclicos con 5 átomos de anillo son de mencionar: pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirrolinilo, dioxolanilo y tetrahidrofuranilo. A modo de ejemplo y preferiblemente para restos heterociclilo monocíclicos con 6 átomos de anillo son de mencionar: piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, dioxanilo, tetrahidropiranilo y tiomorfolinilo.

- 15 A modo de ejemplo y preferiblemente para restos heterociclilo monocíclicos con 7 átomos de anillo son de mencionar: azepanilo, oxepanilo, 1,3-diazepanilo, 1,4-diazepanilo.

A modo de ejemplo y preferiblemente para restos heterociclilo monocíclicos con 8 átomos de anillo son de mencionar: oxocanilo, azocanilo.

- 20 Se prefieren restos heterociclilo saturados monocíclicos de 5 a 8 y 4 a 7 miembros con hasta dos heteroátomos de la serie O, N y S.

Se prefieren especialmente morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo y pirrolidinilo.

N-heterociclilo

N-heterociclilo significa un sistema de anillo cíclico no aromático con al menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo que está unido al resto de la molécula mediante el átomo de nitrógeno.

- 25 Halógeno

La denominación halógeno comprende flúor, cloro, bromo y yodo.

Se prefieren flúor y cloro.

Halo

- 30 Halo representa halógeno y comprende flúor, cloro y bromo y designa un resto sustituido con flúor, cloro o bromo tal como, por ejemplo, halofenilo, que significa un resto fenilo sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro y/o bromo.

Haloalquilo

Haloalquilo representa un resto alquilo con al menos un sustituyente de halógeno.

- 35 Un resto haloalquilo C_1-C_6 es un resto alquilo con 1-6 átomos de carbono y al menos un sustituyente de halógeno. Si están contenidos varios sustituyentes de halógeno, entonces estos también pueden ser distintos. Se prefieren restos fluoro-alquilo C_1-C_3 .

A modo de ejemplo y preferiblemente son además de mencionar:

- 40 grupo trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 4,4,5,5,5-pentafluoropentilo o 3,3,4,4,5,5,5-heptafluoropentilo.

Se prefieren especialmente trifluorometilo, 2,2-difluoroetilo y 2,2,2-trifluoroetilo.

Haloalcoxi

Haloalcoxi representa un resto alcoxi con al menos un sustituyente de halógeno.

- 45 Un resto halo-alcoxi C_1-C_6 es un resto alcoxi con 1-6 átomos de carbono y al menos un sustituyente de halógeno. Si están contenidos varios sustituyentes de halógeno, entonces estos también pueden ser distintos. Se prefieren restos fluoro-alcoxi C_1-C_3 .

A modo de ejemplo y con especial preferencia son de mencionar:

difluorometoxi, trifluorometoxi o 2,2,2-trifluoroetoxi.

Hidroalquilo

Hidroalquilo representa un resto alquilo con al menos un sustituyente hidroxilo.

- 50 Un resto hidroxilo-alquilo C_1-C_6 es un resto alquilo con 1-6 átomos de carbono y al menos un sustituyente hidroxilo. Se

prefiere hidroxi-alquilo C₁-C₃.

Se prefieren aquellos compuestos de fórmula general (I-A) en la que

- X representa un átomo de oxígeno,
 A representa un anillo de fenilo o piridilo,
 5 R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo,
 o
 representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterocicliil)-alquilo C₁-C₆, N-(heterocicliil)-alcoxi C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, hidroxi-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo,
 10 o
 representa un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxi, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₆, piridinilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁸, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,
 15 o
 representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxi, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁸, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo y/o con un resto fenilo, que a su vez puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃,
 20 o
 representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxi, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₃-carbonilo, -C(=O)NH₂, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃, y
 30 n representa 0, 1 o 2, y
 R^{1b} representa halógeno, hidroxi, ciano, nitro y/o representa un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y
 40 R² representa metilo, y
 R³ representa ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino, y
 45 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxi, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
 o
 representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxi, carboxi, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino- o amino-alquilo C₁-C₆, un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterocicliilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
 50 o
 representan un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxi, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,
 60 o
 representan un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxi, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-

- amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,
- o
- 5 representan un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,
- o
- 10 representan un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y
- 15 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, y
- R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y
- 20 R⁹ representa alquilo C₁-C₆,

con la condición de que

- si A representa un anillo de fenilo y R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
- 25 o representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino- o amino-alquilo C₁-C₆, un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
- 30 R^{1a} no representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo,
- 35 así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

Son más preferidos compuestos de fórmula general (I-A) en la que

- X representa un átomo de oxígeno,
- A representa un anillo de fenilo o piridilo,
- 40 R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo,
- 45 o representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₆, piridinilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
- 55 representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo y/o con un resto fenilo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃,
- 60 o

- representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₃-carbonilo, -C(=O)NH₂, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃, y
- 5
- 10 n
R^{1b} representa 0 o 1, y
representa halógeno, hidroxilo, ciano, nitro o representa un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y
- 15 R²
R³
R⁴ y R⁵ representa metilo, y
representa ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino, y
representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
- 20 o
representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
- 25 o
representan un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- 30 o
representan un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- 35 o
representan un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- 40 o
representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y
- 45 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, y
- 50 R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, heterociclilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y
- R⁹ representa alquilo C₁-C₆,
- 55 con la condición de que
- si A representa un anillo de fenilo y R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
- o representa alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
- 60

R^{1a} no representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo,

5 así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

Todavía son más preferidos aquellos compuestos de fórmula general (I-A) en la que

- X representa un átomo de oxígeno,
 A representa un anillo de fenilo o piridilo,
 10 R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo,
 15 o representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxialquilo, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, halofenilo, fenilalquilo C₁-C₆, piridinilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
 20 o representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxialquilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y/o con un resto fenilo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃,
 25 o representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₃-carbonilo, -C(=O)NH₂, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃, y
 30 o representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₃-carbonilo, -C(=O)NH₂, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃, y
 35 n representa 0 o 1, y
 R^{1b} representa halógeno, hidroxialquilo, ciano, nitro o representa un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y
 40 R² representa metilo, y
 R³ representa metilo o alquil C₁-C₃-amino, y
 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxialquilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
 50 o representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo, carboxi, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
 55 o representan un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
 60

- o
representan un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
representan un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
representan un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y
- R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, y
- R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, heterociclilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y
- R⁹ representa alquilo C₁-C₆,

con la condición de que

- 25 si A representa un anillo de fenilo y R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
- o representa alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
- R^{1a} no representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo,

así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

- 40 Se prefieren especialmente aquellos compuestos de fórmula general (I-A) en la que

- X representa un átomo de oxígeno,
- A representa un anillo de fenilo o piridilo,
- R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o
- 45 representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo,
- o
- 50 representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₆, piridinilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁸, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
- 60 representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de

anillo, y/o con un resto fenilo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃,

o

representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₃-carbonilo, -C(=O)NH₂, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃, y

n
representa 0 o 1, y

R^{1b}

representa halógeno, hidroxilo, ciano, nitro o representa un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y

R²
representa metilo, y

R³
representa metilo o alquil C₁-C₃-amino, y

R⁴
representa hidrógeno, cloro, ciano, metoxi, etoxi o difluorometoxi, y

R⁵

representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,

o

representa alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,

o

representa un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

o

representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

o

representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

o

representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y

R⁶ y R⁷

representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, y

R⁸

representa hidroxilo, alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y

R⁹

representa alquilo C₁-C₆,

con la condición de que

60 si A representa fenilo, R⁴ representa hidrógeno, cloro, metoxi, etoxi o difluorometoxi y R⁵ representa hidrógeno, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, o representa alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o

diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxilo, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,

5 R^{1a} no representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxilo, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclilo)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclilo)-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo,

10 así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

Se prefieren muy especialmente aquellos compuestos de fórmula general (I-A) en la que

- X representa un átomo de oxígeno,
 A representa un anillo de fenilo o piridilo,
 15 R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxilo, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclilo)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclilo)-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo,
 20 o representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₆, piridinilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁸, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
 25 o representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y/o con un resto fenilo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃,
 30 o representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-NH₂, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃, y
 35 n representa 0 o 1, y
 R^{1b} representa flúor, y
 R² representa metilo, y
 R³ representa metilo o alquil C₁-C₃-amino, y
 40 R⁴ representa hidrógeno, cloro, ciano, metoxi, etoxi o difluorometoxi, y
 R⁵ representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
 45 o representa alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxilo, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
 50 o representa un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
 55 o representa un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
 60 o representa un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,

- C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
o
representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
o
representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
o
representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y
R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, y
R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₃, hidroxil-alquilo C₁-C₃, trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y
R⁹ representa alquilo C₁-C₃,

con la condición de que

- si A representa fenilo, R⁴ representa hidrógeno, cloro, metoxi, etoxi o difluorometoxi y R⁵ representa hidrógeno, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
o representa alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
R^{1a} no representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alcoxi C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo,
así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

También se prefieren muy especialmente aquellos compuestos de fórmula general (I-A) en la que

- X representa un átomo de oxígeno,
A representa un anillo de fenilo o piridilo,
R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o
representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alcoxi C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo,
o
representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₆, piridinilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
o
representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-

- NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ o -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y/o con un resto fenilo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃,
- 5 o
 representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₃-carbonilo, -C(=O)NH₂, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃, y
- 15 n
 R^{1b}
 R²
 R³
 R⁴
 R⁵
 R⁶ y R⁷
 R⁸
 R⁹
- representa 0 o 1, y
 representa flúor, y
 representa metilo, y
 representa metilo o alquil C₁-C₃-amino, y
 representa hidrógeno, cloro, ciano, metoxi, etoxi o difluorometoxi, y
 representa cloro, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil C₁-C₃-carbonilamino, ciclopropilo, piridinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo dado el caso sustituido una o varias veces con metilo, pirazolilo, o fenilo dado el caso sustituido con alquil C₁-C₃-aminosulfonilo,
 o representa alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piridinilo, pudiendo estar el mismo piperazinilo o piridinilo sustituido con alquilo C₁-C₃, y
 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, y
 representa hidroxilo, alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y
 representa alquilo C₁-C₃,

con la condición de que

- si A representa fenilo, R⁴ representa hidrógeno, cloro, metoxi, etoxi o difluorometoxi y R⁵ representa cloro, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil C₁-C₃-carbonilamino, o representa alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piridinilo, pudiendo estar el mismo piperazinilo o piridinilo sustituido con alquilo C₁-C₃,
- 35 R^{1a} no representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclilo)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclilo)-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo,
- 40 así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

Excepcionalmente se prefieren aquellos compuestos de fórmula general (I-A) en la que

- X
 A
 R^{1a}
- representa un átomo de oxígeno,
 representa un anillo de fenilo o piridilo,
 representa hidrógeno o cloro,
 o
 representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo, alquil C₁-C₆-sulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₃, piridinilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
 o
 representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y/o con un resto fenilo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃,

- o
 representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₃-carbonilo, -C(=O)NH₂, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃, y
- n
 representa 0 o 1, y
- R^{1b}
 representa flúor, y
- R²
 representa metilo, y
- R³
 representa metilo o alquil C₁-C₃-amino, y
- R⁴
 representa hidrógeno, cloro, ciano, metoxi, etoxi o difluorometoxi, y
- R⁵
 representa cloro, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil C₁-C₃-carbonilamino, ciclopropilo, piridinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo dado el caso sustituido una o varias veces con metilo, pirazolilo, o fenilo dado el caso sustituido con alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, o representa alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piridinilo, pudiendo estar el mismo piperazinilo o piridinilo sustituido con alquilo C₁-C₃, y
- R⁶ y R⁷
 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, y
- R⁸
 representa hidroxilo, alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y
- R⁹
 representa alquilo C₁-C₃,

con la condición de que

- si A representa fenilo, R⁴ representa hidrógeno, cloro, metoxi, etoxi o difluorometoxi, y R⁵ representa cloro, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil C₁-C₃-carbonilamino, o representa alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piridinilo, pudiendo estar el mismo piperazinilo o piridinilo sustituido con alquilo C₁-C₃,
 R^{1a} no representa hidrógeno o cloro,

así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

Compuestos especialmente interesantes de fórmula general (I-A) son aquellos, en la que

- X
 representa un átomo de oxígeno,
- A
 representa un anillo de fenilo o de 3-piridilo,
- R^{1a}
 representa hidrógeno, cloro, morfolinilo, dioxidotiormofolinilo o tetrazolilo, o isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, azinanilo, piperazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, diazapanilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, azolidinilo, azetidino, fenilo, piridinilo o pirimidinilo dado el caso sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, oxo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fenil-alquilo C₁-C₃, trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, fluorofenilo, piridinilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ y/o -NH-S(=O)₂-R⁹, o representa fenilo que está sustituido con morfolinilo o halotienilo,
- n
 representa 0 o 1,
- R^{1b}
 representa flúor,
- R²
 representa metilo,
- R³
 representa metilo o alquil C₁-C₃-amino, y
- R⁴
 representa hidrógeno, cloro, ciano, metoxi, etoxi o difluorometoxi, y
- R⁵
 representa cloro, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil C₁-C₃-carbonilamino, ciclopropilo, piridinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo dado el caso sustituido una o varias veces con metilo, pirazolilo, o fenilo dado el caso sustituido con alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, o representa alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piridinilo, y el mismo piperazinilo o piridinilo puede estar sustituido con alquilo C₁-C₃, y
- R⁶ y R⁷
 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, y
- R⁸
 representa hidroxilo, alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y
- R⁹
 representa alquilo C₁-C₃,
- con la condición de que

si A representa fenilo, R⁴ representa hidrógeno, cloro, metoxi, etoxi o difluorometoxi y R⁵ representa cloro, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil C₁-C₃-carbonilamino, o representa alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piridinilo, y el mismo piperazinilo o piridinilo puede estar sustituido con alquilo C₁-C₃,
 5 R^{1a} no representa hidrógeno o cloro,

así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

Son muy especialmente interesantes aquellos compuestos de fórmula general (I-A), en la que

| | | |
|----|---------------------------------|--|
| 10 | X | representa un átomo de oxígeno, |
| | A | representa un anillo de fenilo o de 3-piridilo, |
| | R ^{1a} | representa hidrógeno, cloro, morfolinilo, dioxidiotiomorfolinilo o tetrazolilo, o representa isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, azinanilo, piperazinilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, diazepamilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, azolidinilo, azetidino, fenilo, piridinilo o pirimidinilo dado el caso sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, oxo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C ₁ -C ₃ , alcoxi C ₁ -C ₃ , alcoxi C ₁ -C ₃ -alquilo C ₁ -C ₃ , hidroxilo-alquilo C ₁ -C ₃ , ciclopropilo, fenil-alquilo C ₁ -C ₃ , trifluorometilo, trifluorometoxi, fenilo, fluorofenilo, piridinilo, -C(=O)-NR ⁶ R ⁷ , -C(=O)-R ⁸ , -S(=O) ₂ -NR ⁶ R ⁷ , -S(=O)-R ⁹ , -S(=O) ₂ -R ⁹ y/o -NH-S(=O) ₂ -R ⁹ , o representa fenilo que está sustituido con morfolinilo o halotienilo, |
| 15 | n | representa 0 o 1, |
| 20 | R ^{1b} | representa flúor, |
| | R ² | representa metilo, |
| | R ³ | representa metilamino, |
| | R ⁴ | representa hidrógeno, cloro, ciano, metoxi, etoxi o difluorometoxi, y |
| 25 | R ⁵ | representa cloro, hidroxilo, amino, alquilo C ₁ -C ₆ , metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil C ₁ -C ₃ -carbonilamino, ciclopropilo, piridinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo dado el caso sustituido una o varias veces con metilo, pirazolilo, o representa fenilo dado el caso sustituido con alquil C ₁ -C ₃ -aminosulfonilo, o representa alcoxi C ₁ -C ₃ que puede estar sustituido con morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piridinilo, pudiendo estar el mismo piperazinilo o piridinilo sustituido con alquilo C ₁ -C ₃ , y |
| 30 | R ⁶ y R ⁷ | representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₃ , ciclopropilo o di-alquil C ₁ -C ₃ -amino-alquilo C ₁ -C ₃ , y |
| | R ⁸ | representa hidroxilo, alquilo C ₁ -C ₃ , hidroxilo-alquilo C ₁ -C ₃ , trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y |
| | R ⁹ | representa alquilo C ₁ -C ₃ , |

con la condición de que

35 si A representa fenilo, R⁴ representa hidrógeno, cloro, metoxi, etoxi o difluorometoxi y R⁵ representa cloro, hidroxilo, amino, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, alquil C₁-C₃-carbonilamino, o representa alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piridinilo, pudiendo estar el mismo piperazinilo o piridinilo sustituido con alquilo C₁-C₃,
 R^{1a} no representa hidrógeno o cloro,

40 así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

Pero la condición no comprende aquellos compuestos de fórmula general (I-A) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno o cloro y R⁵ representa trifluorometoxi, y R^{1a} representa cloro, y aquellos compuestos de fórmula general (I-A) en la que

45 A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piridilo, y el mismo piperazinilo o piridinilo puede estar sustituido con alquilo C₁-C₃, y R^{1a} representa cloro.

Por esto se entiende, por ejemplo, compuestos de los ejemplos de realización preparados N.º 1; 15; 32; 33; 164; 164.1; 164.2; 165; 166 y 167.

50 También son igualmente interesantes aquellos compuestos de fórmula general (I-A), en la que

| | | |
|----|-----------------|--|
| | X | representa un átomo de oxígeno o de azufre, y |
| | A | representa un anillo de heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo o representa un anillo de fenilo, y |
| | R ^{1a} | representa |
| 55 | | a) hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o |
| | | b) un resto alcoxi C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₃ -alquilo C ₁ -C ₃ , alcoxi C ₁ -C ₃ -alcoxi C ₁ -C ₃ , alquil C ₁ -C ₆ -amino, |

alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, *N*-heterocicliil-alquilo C₁-C₆, *N*-heterocicliil-alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo, o

5 c) representa un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxil, halógeno, amino, oxo, carboxil y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, aminoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, o

10 d) representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxil, amino, ciano, nitro, carboxil y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, aminoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, o

15 e) representa un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, ciano, nitro, carboxil y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, aminoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y

20 R^{1b} representa halógeno, hidroxil, ciano, nitro y/o representa un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y

n 0-2, y

R² representa un resto alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo o cicloalquilo C₃ o C₄, y

25 R³ representa un resto ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino, y

R⁴, R⁵ representan, independientemente entre sí,

30 i) hidrógeno, hidroxil, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo o un resto trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino o alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, pudiendo estar la parte de alquilo de un resto en i) sustituida una o varias veces, de manera igual o diferente, con amino, flúor, hidroxil, carboxil o un hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, aminoalquilo C₁-C₆, o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 6 átomos de anillo, o

35 ii) ciano o nitro o

iii) un resto alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, halo-C₁-C₆-alquilo o haloalcoxi C₁-C₆, pudiendo estar la parte de alquilo de un resto en iii) sustituida una o varias veces, de manera igual o diferente, con amino, flúor, hidroxil, carboxil o un hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, aminoalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 6 átomos de anillo, o

40 iv) representa un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, carboxil y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, aminoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆, o

45 v) representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, ciano, nitro, carboxil y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, aminoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, o

50 vi) representa un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, ciano, oxo, carboxil y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, aminoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, o

55 vii) representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, ciano, nitro, carboxil y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, aminoalquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, alquil C₁-C₆-aminoalquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o haloalcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,

60 con la condición de que si A representa un resto fenilo y R⁴ y R⁵ representan un resto en i), R^{1a} representa un resto en c), d) o e), así como sus enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

Un subgrupo preferido de los mismos son compuestos de fórmula (I-A), en la que

- 5 X representa un átomo de oxígeno o de azufre, y
 A representa un anillo de heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo o representa un anillo de fenilo, y
 R^{1a} representa
- 10 a) un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo, halógeno, amino, oxo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, o
- 15 b) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, o
- 20 c) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y
- 25 R^{1b} representa halógeno, hidroxilo, ciano, nitro y/o representa un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y
- n 0-2, y
- R² representa un resto alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo o cicloalquilo C₃ o C₄, y
- R³ representa un resto ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino, y
- 30 R⁴, R⁵ representan, independientemente entre sí,
- 35 i) hidrógeno, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo o un resto trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino o alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, pudiendo estar la parte de alquilo de un resto en i) sustituida una o varias veces, de manera igual o diferente, con amino, flúor, hidroxilo, carboxi o un hidroxil-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 6 átomos de anillo, o
- 40 ii) ciano o nitro o
- 45 iii) un resto alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, pudiendo estar la parte de alquilo de un resto en iii) sustituida una o varias veces, de manera igual o diferente, con amino, flúor, hidroxilo, carboxi o un hidroxil-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 6 átomos de anillo, o
- 50 iv) un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, o
- 55 v) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, o
- 60 vi) un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, o
- vii) representa un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,

así como sus enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

Otro subgrupo de los mismos son compuestos de fórmula (I-A), en la que

| | | |
|----|---------------------------------|--|
| | X | representa un átomo de oxígeno o de azufre, y |
| | A | representa un anillo de heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo o representa un anillo de fenilo, y |
| 5 | R ^{1a} | representa <p>a) hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o</p> <p>b) un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-heterocicliil-alquilo C₁-C₆, N-heterocicliil-alcoxi C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo, o</p> <p>c) un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxil, halógeno, amino, oxo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, o</p> <p>d) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxil, amino, ciano, nitro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, o</p> <p>e) representa un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, ciano, nitro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y</p> |
| | R ^{1b} | representa halógeno, hidroxil, ciano, nitro y/o representa un resto alquilo C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ , halo-alquilo C ₁ -C ₆ , halo-alcoxi C ₁ -C ₆ , cicloalquilo C ₃ -C ₁₀ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y |
| 30 | n | 0-2, y |
| | R ² | representa un resto alquilo C ₁ -C ₃ o trifluorometilo o cicloalquilo C ₃ o C ₄ , y |
| | R ³ | representa un resto ciclopropilo, alquilo C ₁ -C ₃ , alcoxi C ₁ -C ₃ , amino, ciclopropilamino o alquil C ₁ -C ₃ -amino, y |
| | R ⁴ , R ⁵ | representan, independientemente entre sí, |
| 35 | | i) ciano o nitro o |
| | | ii) un resto alquil C ₁ -C ₆ -aminosulfonilo, halo-alquilo C ₁ -C ₆ o halo-alcoxi C ₁ -C ₆ , pudiendo estar la parte de alquilo de un resto en ii) sustituida una o varias veces, de manera igual o diferente, con amino, flúor, hidroxil, carboxi o un hidroxil-alquilo C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ , alquil C ₁ -C ₆ -amino, amino-alquilo C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 6 átomos de anillo, o |
| 40 | | iii) un resto cicloalquilo C ₃ -C ₁₀ que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, carboxi y/o un resto alquilo C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ , alquil C ₁ -C ₆ -amino, amino-alquilo C ₁ -C ₆ , alquil C ₁ -C ₆ -amino-alquilo C ₁ -C ₆ , halo-alquilo C ₁ -C ₆ o halo-alcoxi C ₁ -C ₆ , o |
| 45 | | iv) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, ciano, nitro, carboxi y/o un resto alquilo C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ , hidroxil-alquilo C ₁ -C ₆ , alquil C ₁ -C ₆ -amino, amino-alquilo C ₁ -C ₆ , alquil C ₁ -C ₆ -amino-alquilo C ₁ -C ₆ , halo-alquilo C ₁ -C ₆ o halo-alcoxi C ₁ -C ₆ , cicloalquilo C ₃ -C ₁₀ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, o |
| 50 | | v) un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, ciano, oxo, carboxi y/o un resto alquilo C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ , alquil C ₁ -C ₆ -amino, amino-alquilo C ₁ -C ₆ , alquil C ₁ -C ₆ -amino-alquilo C ₁ -C ₆ , hidroxil-alquilo C ₁ -C ₆ , halo-alquilo C ₁ -C ₆ o halo-alcoxi C ₁ -C ₆ , cicloalquilo C ₃ -C ₁₀ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, o |
| 55 | | vi) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, ciano, nitro, carboxi y/o un resto alquilo C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ , alcoxi C ₁ -C ₆ -alquilo C ₁ -C ₆ , alquil C ₁ -C ₆ -amino, amino-alquilo C ₁ -C ₆ , alquil C ₁ -C ₆ -aminocarbonilo, alquil C ₁ -C ₆ -aminosulfonilo, alquil C ₁ -C ₆ -amino-alquilo C ₁ -C ₆ , hidroxil-alquilo C ₁ -C ₆ , halo-alquilo C ₁ -C ₆ o halo-alcoxi C ₁ -C ₆ , cicloalquilo C ₃ -C ₁₀ y/o un resto heterocicliilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, |
| 60 | | así como sus enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales. |

Otro subgrupo de los mismos son también compuestos de fórmula (I-A), en la que

- X representa un átomo de oxígeno, y
 A representa un anillo de heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo o representa un anillo de fenilo, y
- 5 R^{1a} representa
- a) hidrógeno o halógeno, o
 b) un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo, flúor, oxo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, o
- 10 c) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, o
- 15 d) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, y
- R^{1b} representa halógeno, ciano y/o representa un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, y
- n 0-2, y
- 20 R² representa un resto alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo, y
- R³ representa un resto alquilo C₁-C₃ o alquil C₁-C₃-amino, y
- R⁴, R⁵ representan, independientemente entre sí,
- i) hidrógeno o flúor, cloro, bromo o representa un resto alcoxi C₁-C₆, pudiendo estar la parte de alquilo del resto alcoxi C₁-C₆ sustituida una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 6 átomos de anillo, o
- 25 ii) un resto halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, o
- iii) un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, o
- iv) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo-alquilo C₁-C₆, o
- 30 v) un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, o
- vi) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆ o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
- 35
- con la condición de que si A representa un resto fenilo y R⁴ y R⁵ representan un resto en i), R^{1a} representa un resto en b), c) o d), así como sus enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.
- 40

Otro subgrupo de los mismos son también compuestos de fórmula (I-A), en la que

- X representa un átomo de oxígeno, y
 A representa un anillo de heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo o representa un anillo de fenilo, y
- 45 R^{1a} representa
- a) un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo, flúor, oxo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, o
- 50 c) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, o
- 55 d) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, y
- R^{1b} representa halógeno, ciano y/o representa un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, y
- n 0-2, y

- R² representa un resto alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo, y
 R³ representa un resto alquilo C₁-C₃ o alquil C₁-C₃-amino, y
 R⁴, R⁵ representan, independientemente entre sí,
- 5 i) hidrógeno o flúor, cloro, bromo o representa un resto alcoxi C₁-C₆, pudiendo estar la parte de alquilo del resto alcoxi C₁-C₆ sustituida una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 6 átomos de anillo, o
 ii) un resto halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, o
 iii) un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, o
 10 iv) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo-alquilo C₁-C₆, o
 v) un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, o
 15 vi) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆ o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
- así como sus enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.
- 20 Otro subgrupo de los mismos son también compuestos de fórmula (I-A), en la que
- X representa un átomo de oxígeno, y
 A representa un anillo de heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo o representa un anillo de fenilo, y
 R^{1a} representa
- 25 a) hidrógeno o halógeno, o
 b) un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo, flúor, oxo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, o
 30 c) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, o
 d) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, y
 35
- R^{1b} representa halógeno, ciano y/o representa un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, y
 n 0-2, y
- 40 R² representa un resto alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo, y
 R³ representa un resto alquilo C₁-C₃ o alquil C₁-C₃-amino, y
 R⁴, R⁵ representan, independientemente entre sí,
- 45 i) un resto halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, o
 ii) un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, o
 50 iii) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo-alquilo C₁-C₆, o
 iv) un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, o
 v) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆ o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
- así como sus enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.
- 55 Otro subgrupo de los mismos son compuestos de fórmula (I-A), en la que
- X representa un átomo de oxígeno, y
 A representa un anillo de heteroarilo monocíclico con 6 átomos de anillo o representa un anillo de fenilo, y
 R^{1a} representa

- 5 a) hidrógeno o halógeno, o
 b) un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 6 átomos de anillo, o
 c) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heteroarilo monocíclico con 6 átomos de anillo, o
 d) representa un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces con carboxi, y
- n representa 0, y
 R² representa un resto alquilo C₁-C₃, y
 R³ representa un resto alquil C₁-C₃-amino, y
 10 R⁴, R⁵ representan, independientemente entre sí,
- 15 i) hidrógeno, cloro o un resto alcoxi C₁-C₆, pudiendo estar la parte de alquilo del resto alcoxi C₁-C₆ sustituida una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 6 átomos de anillo, o
 ii) un resto halo-alcoxi C₁-C₆, o
 iii) un resto cicloalquilo C₃-C₁₀, o
 iv) un resto heteroarilo monocíclico con 6 átomos de anillo, o
 v) un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto alquilo C₁-C₆, o
 20 vi) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
- con la condición de que si A representa un resto fenilo y R⁴ y R⁵ representan un resto en i), R^{1a} representa un resto en b), c) o d), así como sus enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.
- 25 Otro subgrupo de los mismos son compuestos según de fórmula (I-A), en la que
- X representa un átomo de oxígeno, y
 A representa un anillo de piridilo o representa un anillo de fenilo, y
 R^{1a} representa
- 30 a) hidrógeno o cloro, o
 b) un resto morfolinilo, o
 c) un resto isooxazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tienilo o piridinilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con cloro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o piridinilo, o
 d) un resto fenilo que puede estar sustituido con carboxi, y
- 35 n representa 0, y
 R² representa un resto metilo, y
 R³ representa un resto metilamino, y
 R⁴ representa hidrógeno, cloro o un resto alcoxi C₁-C₃, y
 R⁵ representa
- 40 i) hidrógeno, cloro o un resto alcoxi C₁-C₃, pudiendo estar la parte de alquilo del resto alcoxi C₁-C₃ sustituida una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto morfolinilo o pirrolidinilo, o
 ii) un resto trifluorometoxi, o
 iii) un resto ciclopropilo, o
 iv) un resto piridinilo, o
 45 v) un resto morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto alquilo C₁-C₃,
- con la condición de que si A representa un resto fenilo y R⁴ y R⁵ representan hidrógeno, cloro o un resto alcoxi C₁-C₃, R^{1a} representa un resto en b), c) o d), así como sus enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.
- 50 Otro subgrupo de los mismos son compuestos según de fórmula (I-A), en la que
- X representa un átomo de oxígeno, y
 A representa un anillo de fenilo, y
 R^{1a} representa
- 55 a) cloro, o
 b) un resto morfolinilo, o

c) un resto isooxazolilo, pirazolilo, tienilo o piridinilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con cloro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o piridinilo, y

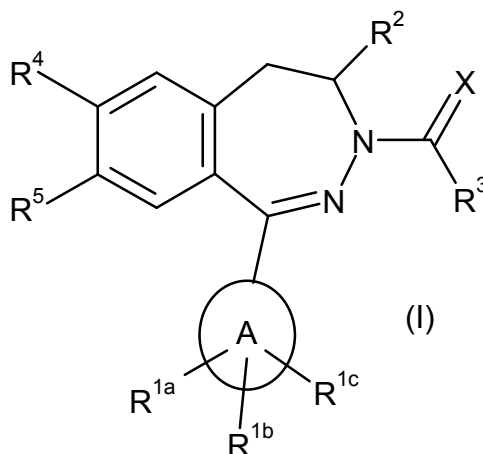
5 n representa 0, y
 R² representa un resto alquilo C₁-C₃, y
 R³ representa un resto alquil C₁-C₃-amino, y
 R⁴ representa hidrógeno o un resto metoxi, y
 R⁵ representa

10 i) un resto metoxi, o
 ii) un resto trifluorometoxi, o
 iii) un resto ciclopropilo, o
 iv) un resto piridinilo, o
 v) un resto morfolinilo,

15 con la condición de que si R⁴ representa hidrógeno o un resto metoxi y R⁵ representa un resto metoxi, R^{1a} representa un resto en b) o c), así como sus enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

20 En la fórmula general I-A, n puede representar 0, 1 o 2, pudiendo (R^{1b})_n también representar el mismo significado para R^{1b} y R^{1c}, y pudiendo entonces representar R^{1b} y R^{1c}, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo.

Por tanto, son objeto de la presente invención compuestos de fórmula general (I)



en la que

25 X representa un átomo de oxígeno o de azufre, y
 A representa un anillo de heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo o representa un anillo de fenilo, y
 R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo,
 30 o
 representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alcoxi C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, hidroxi-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo,
 35 o
 representa un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxi, amino, oxo, carboxi,
 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxi-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₆, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹,
 40 -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹,
 -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,
 o

- 5 representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃,
- 10 o
- 15 representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃, y
- 20 R^{1b} y R^{1c} representan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro y/o representan un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y
- R² representa un resto alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo o cicloalquilo C₃ o C₄, y
- R³ representa ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino, y
- 25 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-carbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
- o
- 30 representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonil amino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
- 35 o
- 40 representan cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,
- 45 o
- representan heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,
- 50 o
- representan heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,
- 55 o
- representan fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y
- 60 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃ o fluoropiridilo, y
- R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar fenilo, heteroarilo y heterociclilo dado el caso sustituidos una o dos veces con halógeno, alcoxi C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃, y
- 65 R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₄,

así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales, con la condición de que

5 si A representa un anillo de fenilo y R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, o representa alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,

10 R^{1a} no representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, R^{1a} no representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo.

15 Pero la condición no comprende aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o bromo y R⁵ representa alcoxi C₁-C₆ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno y R^{1a} representa halógeno,

20 y tampoco aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa alcoxi C₁-C₆ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃, y R^{1a} representa halógeno.

25 Por tanto, la presente invención también comprende, por ejemplo, compuestos de los ejemplos de realización preparados N.º 1; 15; 32; 33; 164; 164.2; 165; 166 y 167.

Se prefieren aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que

X representa un átomo de oxígeno, y
A representa un anillo de fenilo o piridilo, y
30 R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo,

35 o representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₆, piridinilo, -NR⁶C(=O)R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁸, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

40 o representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo y/o con un resto fenilo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃,

45 o representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃, y

50 o representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃, y

60 R^{1b} y R^{1c} representan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro o representan un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆,

- R² cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y
 R³ representa metilo, etilo o isopropilo, y
 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
- 5 o
 representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
- 10 o
 15 representan un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- 20 o
 25 representan heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- 30 o
 35 representan heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- 40 o
 45 representan un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y
- 50 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃ o fluoropiridilo, y
- R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₃, hidroxil-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, heterociclilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y
- R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₄,
- 55 así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales,
- con la condición de que si A representa un anillo de fenilo y R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, o representa alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
- 60 R^{1a} no representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, *N*-(heterociclil)-alquilo C₁-C₆, *N*-(heterociclil)-alcoxi C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alcoxi C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo.
- 65 Pero la condición no comprende aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o bromo y R⁵ representa alcoxi C₁-C₆ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno y R^{1a} representa halógeno, y tampoco aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa alcoxi C₁-C₆ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo,

pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃, y R^{1a} representa halógeno.

Por tanto, la presente invención también comprende, por ejemplo, compuestos de los ejemplos de realización preparados N.º 1; 15; 32; 33; 164; 164.2; 165; 166 y 167.

5 Se prefieren especialmente aquellos compuestos de fórmula general (I), en la que

X representa un átomo de oxígeno, y

A representa un anillo de fenilo o piridilo, y

R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o

10 representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₃-amino, alquil C₁-C₃-carbonilamino, alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, hidroxil-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo o alcoxi C₁-C₄-carbonilo,

o

15 representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxil, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxil-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₃, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

20 o

representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxil, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y/o con un resto fenilo, que puede estar a su vez dado el caso sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo y/o metoxi,

25 o

representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, hidroxil-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo y/o metoxi, y

30 R^{1b} representa hidrógeno, halógeno, hidroxil, ciano, nitro o representa un resto alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃ o fluoro-alcoxi C₁-C₃, y

40 R^{1c} representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o ciano, y

R² representa metilo, etilo o isopropilo, y

R³ representa ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino, y

45 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxil, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-carbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,

o

representan alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, carboxi, hidroxil-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,

o

representan un resto cicloalquilo C₃-C₇ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

o

representan heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxil-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

o

representan heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar

- 5 sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
- 10 representan un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y
- 15 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃ o fluoropiridilo, y
- R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ o heterociclilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y
- R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₄,

- así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales, con la condición de que
- 20 si A representa un anillo de fenilo y R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, o representa alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
- 25 R^{1a} no representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₃-amino, alquil C₁-C₃-carbonilamino, alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo o alcoxi C₁-C₄-carbonilo.
- 30 Pero la condición no comprende aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o bromo y R⁵ representa alcoxi C₁-C₃ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno y R^{1a} representa halógeno,
- 35 y tampoco aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa alcoxi C₁-C₃ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃, y R^{1a} representa halógeno.
- 40 Por tanto, la presente invención también comprende, por ejemplo, compuestos de los ejemplos de realización preparados N.º 1; 15; 32; 33; 164; 164.2; 165; 166 y 167.

Se prefieren especialmente además aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que

- X representa un átomo de oxígeno, y
- A representa un anillo de fenilo o piridilo, y
- 45 R^{1a} representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₃, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- 50 o
- representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y/o con un resto fenilo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi,
- 55 o
- 60 representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-

- 5 sulfinito, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi, y
- 10 R^{1b} representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro o representa un resto alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃ o fluoro-alcoxi C₁-C₃, y
- R^{1c} representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o ciano, y
- R² representa metilo, etilo o isopropilo, y
- 10 R³ representa ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino, y
- R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
- 15 o representan alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxialquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterocíclico y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
- 20 o representan un resto cicloalquilo C₃-C₇ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃ y/o un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- 25 o representan heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- 30 o representan heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- 35 o representan un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, hidroxialquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y
- 40 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃ o fluoropiridilo, y
- 45 R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocíclico monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y
- R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₄,
- así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.
- 50 Se prefieren especialmente además aquellos compuestos de fórmula general (I), en la que
- X representa un átomo de oxígeno, y
- A representa un anillo de fenilo o piridilo, y
- R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o
- 55 representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₃-amino, alquil C₁-C₃-carbonilamino, alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo o alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
- 60 o representa un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₃, piridinilo, -NR⁹C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁹R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de

- anillo,
o
representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y/o con un resto fenilo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo y/o metoxi,
- o
representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo y/o metoxi, y
- R^{1b} representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro o representa un resto alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃ o fluoro-alcoxi C₁-C₃, y
- R^{1c} representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o ciano, y
- R² representa metilo, etilo o isopropilo, y
- R³ representa ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino, y
- R⁴ representa un resto cicloalquilo C₃-C₇ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
representa heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
representa heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y
- R⁵ representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, y
- R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃ o fluoropiridilo, y
- R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈ o heterociclilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y
- R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₄,
- así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

Se prefieren especialmente además aquellos compuestos de fórmula general (I), en la que

- X representa un átomo de oxígeno, y
- A representa un anillo de fenilo o piridilo, y
- R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o
representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₃-amino, alquil C₁-C₃-carbonilamino, alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo o alcoxi C₁-C₄-carbonilo,

- o
 5 representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxil-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₃, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
 10 representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y/o con un resto fenilo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo y/o metoxi,
- o
 20 representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, hidroxil-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo y/o metoxi, y
- R^{1b}
 25 representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro o representa un resto alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃ o fluoro-alcoxi C₁-C₃, y
- R^{1c}
 30 representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o ciano, y
- R²
 30 representa metilo, etilo o isopropilo, y
- R³
 30 representa ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino, y
- R⁴
 30 representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, y
- R⁵
 35 representa un resto cicloalquilo C₃-C₇ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
 40 representa heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxil-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
 45 representa heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, hidroxil-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
 50 representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, hidroxil-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y
- R⁶ y R⁷
 55 representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃ o fluoropiridilo, y
- R⁸
 60 representa hidroxilo, alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈ o heterociclilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y
- R⁹
 60 representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₄,

así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

Son muy especialmente interesantes aquellos compuestos de fórmula general (I), en la que

- X representa un átomo de oxígeno, y
 A representa un anillo de fenilo o de 3-piridilo, y
 R^{1a} representa hidrógeno o cloro,
 o
 5 representa piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazepanilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidínilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, dimetilamino, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, ciclopropilo, fenilo, fluorofenilo, fenil-alquilo C₁-C₃, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ y/o -NH-S(=O)₂-R⁹,
 10 o
 representa tetrazolilo,
 o
 15 representa isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, dimetilamino, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, ciclopropilo, piridinilo, fenilo, fluorofenilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ y/o -NH-S(=O)₂-R⁹,
 20 o
 representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, dimetilamino, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, clorotienilo, morfolino y/o piridinilo, y
 25 R^{1b} representa hidrógeno, flúor, bromo o ciano,
 R^{1c} representa hidrógeno o bromo, y
 R² representa metilo, etilo o isopropilo, y
 R³ representa ciclopropilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciclopropilamino, metilamino o etilamino, y
 30 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, cloro, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi o alquil C₁-C₃-carbonilamino,
 o
 representan difluorometoxi o trifluorometoxi,
 o representa alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo,
 35 pudiendo estar piridinilo y piperazinilo a su vez dado el caso sustituidos con alquilo C₁-C₃,
 o
 representan ciclopropilo,
 o
 40 representan piridinilo, pirazolilo, triazolilo, isoxazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo y/o metilo,
 o
 representan pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiomorfolinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces con oxo, metilo y/o -S(=O)₂R⁹,
 45 o
 representan fenilo dado el caso sustituido con alquil C₁-C₃-aminosulfonilo o flúor, y
 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃ o fluoropiridilo, y
 R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y
 50 R⁹ representa alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,
- así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales,
 con la condición de que
 55 si A representa un anillo de fenilo y R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, cloro, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi o alquil C₁-C₃-carbonilamino, o representan difluorometoxi o trifluorometoxi, o representan alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo,
 pudiendo estar piridinilo y piperazinilo a su vez dado el caso sustituidos con alquilo C₁-C₃,
 60 R^{1a} no representa hidrógeno o cloro.
 Pero la condición no comprende aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno o cloro y R⁵ representa trifluorometoxi, y R^{1a} representa cloro,
 y tampoco aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa alcoxi C₁-C₃ que está sustituido con morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piridilo,
 65 pudiendo estar el mismo piperazinilo y piridinilo sustituido con alquilo C₁-C₃, y R^{1a} representa cloro.

Por tanto, la presente invención también comprende, por ejemplo, compuestos de los ejemplos de realización preparados N.º 1; 15; 32; 33; 164; 164.2; 165; 166 y 167.

Son muy especialmente interesantes además aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que

| | | |
|----|---|--|
| 5 | X A R ^{1a} | representa un átomo de oxígeno, y representa un anillo de fenilo o de 3-piridilo, y representa hidrógeno o cloro, |
| 10 | | o representa piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazepanilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidino que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C ₁ -C ₃ , metoxi, hidroxialquilo C ₁ -C ₃ , dimetilamino, difluoroetililo, trifluoroetililo, bencilo, -NR ⁶ C(=O)-R ⁹ , -C(=O)-NR ⁶ R ⁷ , -C(=O)-R ⁸ y/o -S(=O) ₂ -R ⁹ , |
| 15 | | o representa tetrazolilo, |
| 20 | | o representa isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C ₁ -C ₂ , metoxi, metoximetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, piridinilo, fenilo, fluorofenilo y/o -C(=O)-R ⁸ , |
| 25 | | o representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C ₁ -C ₃ , metoxi, -C(=O)NR ⁶ R ⁷ , -C(=O)R ⁸ , alquil C ₁ -C ₃ -sulfinilo, alquil C ₁ -C ₃ -sulfonilo, -S(=O) ₂ NH ₂ , alquil C ₁ -C ₃ -sulfonilamino, alquil C ₁ -C ₃ -aminosulfonilo, cicloalquil C ₃ -C ₆ -aminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo C ₁ -C ₃ , ciclopropilo, clorotienilo y/o morfolino, y |
| 30 | R ^{1b} R ^{1c} R ² R ³ R ⁴ y R ⁵ | representa hidrógeno, flúor, bromo o ciano, y representa hidrógeno o bromo, y representa metilo, etilo o isopropilo, y representa ciclopropilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciclopropilamino, metilamino o etilamino, y representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, cloro, alquilo C ₁ -C ₆ , metoxi, etoxi o alquil C ₁ -C ₃ -carbonilamino, |
| 35 | | o representan difluorometoxi o trifluorometoxi, o representan alcoxi C ₁ -C ₃ que puede estar sustituido con piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo, pudiendo estar piridinilo y piperazinilo a su vez dado el caso sustituidos con alquilo C ₁ -C ₃ , |
| 40 | | o representan ciclopropilo, o representan piridinilo, pirazolilo, triazolilo o isoxazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo y/o metilo, |
| 45 | | o representan pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiomorfolinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces con metilo, oxo y/o -S(=O) ₂ R ⁹ , |
| 50 | R ⁶ y R ⁷ R ⁸ R ⁹ | representan fenilo dado el caso sustituido con alquil C ₁ -C ₃ -aminosulfonilo o flúor, y representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C ₁ -C ₃ , ciclopropilo, di-alquil C ₁ -C ₃ -aminoalquilo C ₁ -C ₃ o fluoropiridilo, y representa hidroxilo, alquilo C ₁ -C ₃ , hidroxialquilo C ₁ -C ₃ , trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y representa alquilo C ₁ -C ₄ o alcoxi C ₁ -C ₄ , |

así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales, con la condición de que

| | | |
|----|--|--|
| 55 | | si A representa un anillo de fenilo y R ⁴ y R ⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, cloro, alquilo C ₁ -C ₆ , metoxi, etoxi o alquil C ₁ -C ₃ -carbonilamino, o representan difluorometoxi o trifluorometoxi, o representan alcoxi C ₁ -C ₃ que puede estar sustituido con piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo, pudiendo estar piridinilo y piperazinilo a su vez dado el caso sustituidos con alquilo C ₁ -C ₃ , R ^{1a} no representa hidrógeno o cloro. |
| 60 | | Pero la condición no comprende aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R ⁴ representa hidrógeno o cloro y R ⁵ representa trifluorometoxi, y R ^{1a} representa cloro, y tampoco aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R ⁴ representa |

hidrógeno y R⁵ representa alcoxi C₁-C₃ que está sustituido con morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piridilo, pudiendo estar el mismo piperazinilo y piridinilo sustituido con alquilo C₁-C₃, y R^{1a} representa cloro. Por tanto, la presente invención también comprende, por ejemplo, compuestos de los ejemplos de realización preparados N.º 1; 15; 32; 33; 164; 164.2; 165; 166 y 167.

5 Son sumamente interesantes aquellos compuestos de fórmula general (I), en la que

- X representa un átomo de oxígeno, y
 A representa un anillo de fenilo, y
 R^{1a} representa piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazepanilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidino que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, metoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, dimetilamino, difluoroetilo, trifluoroetilo, bencilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸ y/o -S(=O)₂-R⁹,
 10 o
 representa tetrazolilo,
 15 o
 representa isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₂, metoxi, metoximetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, piridinilo, fenilo, fluorofenilo y/o -C(=O)-R⁸,
 20 o
 representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, alquilo C₁-C₃, metoxi, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, ciclopropilo, clorotienilo y/o morfolino,
 25 R^{1b} representa hidrógeno, flúor, bromo o ciano, y
 R^{1c} representa hidrógeno, y
 R² representa metilo o etilo, y
 R³ representa metilamino, y
 30 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, cloro, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi o alquil C₁-C₃-carbonilamino,
 o
 representan difluorometoxi o trifluorometoxi, y
 35 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, y
 R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y
 R⁹ representa alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

40 así como sus polimorfos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales, y presentándose el estereocentro que se representa por el átomo de carbono unido a R² del esqueleto de benzodiazepina o bien de forma racémica o principal o completamente en la configuración (S).

Son sumamente interesantes además aquellos compuestos de fórmula general (I), en la que

- X representa un átomo de oxígeno, y
 A representa un anillo de fenilo, y
 45 R^{1a} representa hidrógeno o cloro, y
 R^{1b} representa hidrógeno, flúor, bromo o ciano, y
 R^{1c} representa hidrógeno, y
 R² representa metilo o etilo, y
 R³ representa metilamino, y
 50 R⁴ representa ciclopropilo,
 o
 representa piridinilo, pirazolilo, triazolilo o isoxazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo y/o metilo,
 o
 55 representa pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o tiomorfolinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces con metilo, oxo y/o -S(=O)₂R⁹,
 o
 representa fenilo dado el caso sustituido con alquil C₁-C₃-aminosulfonilo o flúor, y
 60 R⁵ representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, cloro, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi o alquil C₁-C₃-carbonilamino,
 o
 representa difluorometoxi o trifluorometoxi, y
 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-

amino-alquilo C₁-C₃, y
 R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y
 R⁹ representa alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

5 así como sus polimorfos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales, y presentándose el estereocentro que se representa por el átomo de carbono unido a R² del esqueleto de benzodiazepina o bien de forma racémica o principal o completamente en la configuración (S).

Son sumamente interesantes además aquellos compuestos de fórmula general (I), en la que

X representa un átomo de oxígeno, y
 10 A representa un anillo de fenilo, y
 R^{1a} representa hidrógeno o cloro, y
 R^{1b} representa hidrógeno, flúor, bromo o ciano, y
 R^{1c} representa hidrógeno, y
 R² representa metilo o etilo, y
 15 R³ representa metilamino, y
 R⁴ representa hidrógeno, cloro, metoxi o etoxi,
 o
 representa difluorometoxi o trifluorometoxi, y
 20 R⁵ representa ciclopropilo,
 o
 representa piridinilo o pirazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces con metilo,
 o
 representa morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o tiomorfolinilo que dado el caso pueden estar
 25 sustituidos una o varias veces con metilo, oxo y/o -S(=O)₂R⁹,
 o
 representa fenilo sustituido con alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, y
 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, y
 30 R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y
 R⁹ representa alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

así como sus polimorfos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales, y presentándose el estereocentro que se representa por el átomo de carbono unido a R² del esqueleto de benzodiazepina o bien de forma racémica o principal o completamente en la configuración (S).

Son sumamente interesantes además aquellos compuestos de fórmula general (I), en la que

X representa un átomo de oxígeno, y
 A representa un anillo de fenilo, y
 40 R^{1a} representa piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazepamilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidínilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, metoxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, dimetilamino, difluoroetilo, trifluoroetilo, bencilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸ y/o -S(=O)₂-R⁹,
 o
 45 representa isoxazolilo o pirazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con alquilo C₁-C₂ y
 R^{1b} representa hidrógeno, flúor, bromo o ciano, y
 R^{1c} representa hidrógeno, y
 R² representa metilo, y
 50 R³ representa metilamino, y
 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, cloro, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi o alquil C₁-C₃-carbonilamino,
 o
 representan difluorometoxi o trifluorometoxi, y
 55 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, y
 R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y
 R⁹ representa alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

60 así como sus polimorfos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales, y

presentándose el estereocentro que se representa por el átomo de carbono unido a R² del esqueleto de benzodiazepina o bien de forma racémica o principal o completamente en la configuración (S).

Son sumamente interesantes además aquellos compuestos de fórmula general (I), en la que

| | | |
|----|---------------------------------|--|
| | X | representa un átomo de oxígeno, y |
| 5 | A | representa un anillo de fenilo, y |
| | R ^{1a} | representa piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o azetidinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo, oxo, alquilo C ₁ -C ₃ , metoxi, dimetilamino, difluoroetilo, trifluoroetilo, -NR ⁶ C(=O)-R ⁹ , -C(=O)-NR ⁶ R ⁷ y/o -C(=O)-R ⁸ , y |
| | R ^{1b} | representa hidrógeno, flúor, bromo o ciano, y |
| 10 | R ^{1c} | representa hidrógeno, y |
| | R ² | representa metilo, y |
| | R ³ | representa metilamino, y |
| | R ⁴ y R ⁵ | representan, independientemente entre sí, hidrógeno, cloro, metoxi o etoxi, o |
| 15 | | representan difluorometoxi o trifluorometoxi, y |
| | R ⁶ y R ⁷ | representan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C ₁ -C ₃ , y |
| | R ⁸ | representa metilo, y |
| | R ⁹ | representa metilo, |

así como sus polimorfos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales, y presentándose el estereocentro que se representa por el átomo de carbono unido a R² del esqueleto de benzodiazepina o bien de forma racémica o principal o completamente en la configuración (S).

Excepcionalmente se prefieren los siguientes compuestos:

- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 25 - (4R)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4R)-1-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 30 - (4S)-1-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(2-Cloropiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 35 - Ácido (±)-5-(4-{7,8-Dimetoxi-4-metil-3-[(metilamino)carbonil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-1-il}fenil)tiofen-2-carboxílico
- Ácido (±)-4'-{7,8-Dimetoxi-4-metil-3-[(metilamino)carbonil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-1-ilo }bifenil-2-carboxílico
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(piridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 40 - (±)-1-(4-Clorofenil)-8-ciclopropil-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-{4-[(metilamino)sulfonil]fenil}-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 45 - (4R)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(piperidin-1-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

ES 2 628 005 T3

- (\pm)-8-Metoxi-*N*,4-dimetil-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (\pm)-7-Cloro-1-(4-clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 7-Cloro-1-(4-clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida, enantiómero 1
- 5 - (4*S*)-1-[4-(3,5-Dimetil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-8-Metoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-1-[4-(4-Isoxazolil)fenil]-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-8-Metoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 10 - (4*S*)-1-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-8-Metoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-8-Metoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-8-Metoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(1*H*-pirazol-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 15 - (4*S*)-1-[4-(3-Ciclopropil-5-etil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-1-[4-(5-Ciclopropil-3-etil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 20 - (4*S*)-8-Metoxi-1-[4-[3-(metoximetil)-5-metil-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-8-Metoxi-1-[4-[5-(metoximetil)-3-metil-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-1-[4-[5-Ciclopropil-3-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 25 - (4*S*)-1-[4-[3-Ciclopropil-5-(piridin-2-il)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-8-Metoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (\pm)-1-[3-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 30 - (\pm)-1-(4-Clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (\pm)-1-(4-Clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (\pm)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 35 - (\pm)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (\pm)-1-[4-(4-Bencil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (\pm)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 40 - (\pm)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (\pm)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (\pm)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

- (4S)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(2-metil-5-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (mezcla de estereoisómeros)
- 5 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(2-metil-3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (mezcla de estereoisómeros)
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 10 - (4*R*)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(2-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 15 - (4S)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-[4-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 20 - (4*R*)-1-[4-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(1,2-Dimetil-1*H*-imidazol-5-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 25 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(6-Hidroxi piridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-[4-(6-Hidroxi piridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 30 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*R*)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 35 - (4S)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(Isoxazol-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 40 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-Fluoro-3-(1,3,5-trimetil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 45 - (±)-1-[4-Fluoro-3-(1-metil-1*H*-pirazol-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-

carboxamida

- (±)-1-[3-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-4-fluorofenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-(3'-nitrobifenil-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 5 - (±)-1-(Bifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(2',4'-Diclorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4'-Fluorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4'-Clorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-(4'-metilbifenil-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 10 - (±)-7,8-Dimetoxi-1-(4'-metoxibifenil-4-il)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4'-(metilsulfinil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[2'-[(metilsulfonyl)amino]bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 15 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[2'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4'-[(metilsulfonyl)amino]bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3'-[(metilsulfonyl)amino]bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 20 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-(2'-metilbifenil-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(3'-Ciano-4'-fluorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 25 - (±)-1-(3'-Carbamoilbifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 30 - (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4'-(Ciclopropilcarbamoil)bifenil-4-il]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 35 - (±)-1-[4-(3-Fluoropiridin-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-1-(3'-metoxibifenil-4-il)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4'-(5-Clorotien-2-il)bifenil-4-il]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 40 - (±)-1-(3'-Fluorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

- (±)-7,8-Dimetoxi-1-(2'-metoxibifenil-4-il)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(2'-Clorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(2'-Fluorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 5 - (±)-1-[4'-(Hidroxiometil)bifenil-4-il]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[3'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 10 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[3'-(piperidin-1-ilcarbonil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[3'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[3'-(Ciclopropilcarbamoil)bifenil-4-il]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 15 - (±)-1-(2',4'-Difluorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-(4'-nitrobifenil-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(piridin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 20 - (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(4-metoxipiridin-3-il)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(3'-Cianobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4'-Cianobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[2'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 25 - (±)-1-(2'-Cianobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4'-(morfolin-4-il)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(pirimidin-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[2'-(Hidroxiometil)bifenil-4-il]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 30 - (±)-1-(3'-[[2-(Dimetilamino)etil]carbamoil]bifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-(3'-sulfamoilbifenil-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4'-(metilsulfamoil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 35 - (±)-1-[4'-(Ciclopropilsulfamoil)bifenil-4-il]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(3'-Fluoro-5'-hidroxi-bifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(3'-Fluoro-5'-metilbifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[3'-(metilsulfamoil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 40 - (±)-1-[4-(5-Fluoropiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

- (±)-1-[4-(4-Fluoropiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(5-Cianpiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 5 - (4*R*)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(Azetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 10 - (4*R*)-1-[4-(Azetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-1-[4-(Azetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(3-Fluoroazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*R*)-1-[4-(3-Fluoroazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 15 - (4*S*)-1-[4-(3-Fluoroazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-1-[4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 20 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 25 - (4*R*)-1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-[4-(trifluoroacetil)piperazin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 30 - (±)-1-[4-[4-(2-Hidroxi-2-metilpropanoil)piperazin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 35 - (4*S*)-1-[4-(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 40 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(piperidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[3-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-

carboxamida

- (±)-1-[3-(Azetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- (±)-1-[4-Fluoro-3-(morfolín-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- 5 - (±)-1-[3-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-4-fluorofenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- (±)-1-[4-Fluoro-3-(4-hidroxipiperidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- 10 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- (4*S*)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(5-Ciclopropil-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- 15 - (4*S*)-1-[4-(5-Ciclopropil-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-[3-fenil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- 20 - (±)-1-[4-[3-(4-Fluorofenil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- (4*S*)-1-[4-[3-(4-Fluorofenil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- (4*R*)-1-[4-[3-(4-Fluorofenil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- 25 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- 30 - (±)-1-[4-(3,5-Dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- (±)-8-terc-Butil-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- (±)-7-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- 35 - (4*S*)-7-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- (4*R*)-7-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- 40 - (±)-8-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-7-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- (4*S*)-8-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-7-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- (4*R*)-8-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-7-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida
- 45 - (±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4,8-trimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida

- (±)-7,8-Bis(difluorometoxi)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-7,8-dietoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 5 - (±)-7-(Difluorometoxi)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-7-(Difluorometoxi)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4R)-7-(Difluorometoxi)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 10 - (±)-7-(Difluorometoxi)-8-metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4R)-7-(Difluorometoxi)-8-metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 15 - (4S)-7-(Difluorometoxi)-8-metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 20 - (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-idroxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 25 - (±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-N,4-dimetil-8-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7-Ciano-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-8-Acetamido-N,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 30 - (±)-8-Acetamido-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-8-Acetamido-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-8-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 35 - (±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-N,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4R)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-N,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 40 - (4S)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-N,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 45 - (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-

- carboxamida
- 5 - (4*R*)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4*S*)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-[4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4*R*)-1-[4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 10 - (4*S*)-1-[4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-[4-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 15 - (±)-1-[4-(4-Acetamidopiperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-[4-[4-(2-Hidroxietil)piperidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-[4-(3-Hidroxiazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 20 - (±)-1-[4-(3-Hidroxi-3-metilazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4*R*)-1-[4-(3-Hidroxi-3-metilazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4*S*)-1-[4-(3-Hidroxi-3-metilazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 25 - (±)-1-[4-(4-Isopropilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(3-metoxiazetidín-1-il)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-[4-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 30 - (4*R*)-1-[4-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4*S*)-1-[4-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 35 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-[4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4*S*)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-[4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4*R*)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-[4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 40 - (±)-1-[4-[(3*S*)-3-Hidroxipirrolidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4*S*)-1-[4-[(3*S*)-3-Hidroxipirrolidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 45 - (±)-1-[4-[7,8-dimetoxi-4-metil-3-(metilcarbamoil)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-il]fenil]-4-metilpiperidin-4-il)carbamato de terc-butilo
 - (±)-1-[4-[(2*S*,5*R*)-2,5-Dimetilpiperazin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-

- carboxamida
- (±)-1-[4-[4-(2,2-Difluoroetil)piperazin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 5 - (4S)-1-[4-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 10 - (4S)-1-[4-[(3R,SS)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-7,8-Dihidroxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-7,8-Dietoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 15 - (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4S)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4S)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 20 - (4R)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4S)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 25 - (4R)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-4-Etil-1-[4-(3-fluoroazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 30 - (±)-1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]-4-etil-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (+)-1-[4-(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-4-etil-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-4-Etil-1-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 35 - (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4S)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-8-Chloro-1-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 40 - (±)-8-Cloro-N,4-dimetil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-8-Cloro-1-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil]-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-8-Cloro-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

- (±)-8-Cloro-N,4-dimetil-1-[4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]fenil]-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-8-(1,1-Dioxidotiomorfolin-4-il)-1-[4-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 5 - (±)-1-(4-Clorofenil)-8-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 10 - (±)-1-[4-(2-Hidroxietyl)piperazin-1-il]fenil]-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 15 - (±)-4-Etil-1-(4'-fluorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(3,5-Dimetil-1,2-oxazol-4-il)fenil]-4-etil-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 20 - (±)-4-Isopropil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 25 - (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 30 - (4S)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(2-oxopiperidin-1-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(3-oxomorfolin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(pirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 35 - (±)-1-(4-Clorofenil)-7-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-N,4-Dimetil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 40 - (±)-N,4-Dimetil-7-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1-[4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-7-(4-fluorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(piridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-7-(6-hidroxi-piridin-3-il)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

- (±)-1-(4-Clorofenil)-7-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 5 - (4R)-1-[4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4R)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(1,1-Dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 10 - (±)-1-{7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-il}etanona
- 1-[(4S)-7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-il]etanona
- (±)-1-{1-[4-(3,5-Dimetil-1,2-oxazol-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-il}etanona
- 15 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-N,4-Dimetil-8-(trifluorometoxi)-1-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 20 - (4S)-N,4-Dimetil-8-(trifluorometoxi)-1-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4R)-N,4-Dimetil-8-(trifluorometoxi)-1-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 25 - (±)-N,4-Dimetil-1-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4R)-N,4-Dimetil-1-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-N,4-Dimetil-1-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 30 - (±)-1-[4-(4-Hidroxi-1-piperidinil)fenil]-N,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[2,4-Dibromo-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 35 - (4S)-1-[3-Bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-[3-Ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-(1-oxopropil)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin
- 40 - (±)-3-(Ciclopropilcarbonil)-7,8-dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina
- (±)-N-Ciclopropil-7,8-dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carbotioamida
- 45 - (±)-7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxilato de metilo

- (\pm)-7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxilato de etilo
- (\pm)-N-Etil-7,8-dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 5 - (4S)-N-Etil-7,8-dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

En la fórmula general (I-A) X puede representar un átomo de oxígeno o de azufre.

En la fórmula general (I-A) X representa preferiblemente un átomo de oxígeno.

- 10 En la fórmula general (I-A) A puede representar un anillo de heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo o un anillo de fenilo.

En la fórmula general (I-A) A representa preferiblemente un anillo de heteroarilo monocíclico con 6 átomos de anillo o un anillo de fenilo.

En la fórmula general (I-A) A representa más preferiblemente un anillo de piridilo o un anillo de fenilo.

En la fórmula general (I-A) A representa con especial preferencia un anillo de fenilo.

- 15 En la fórmula general (I-A) R^{1a} también puede representar

- a) hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o
- b) un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, *N*-heterociclil-alquilo C₁-C₆, *N*-heterociclil-alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, hidroxialcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo, o
- 20 c) un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo, halógeno, amino, oxo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, o
- 25 d) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, o
- 30 e) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo.

- 35 En la fórmula general (I-A) R^{1a} representa preferiblemente

- a) un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo, halógeno, amino, oxo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, o
- 40 b) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, o
- 45 c) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo.

- 50 En la fórmula general (I-A) R^{1a} también representa preferiblemente

- a) hidrógeno o halógeno, o
- b) un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo, flúor, oxo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, o

c) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, o

5 d) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆.

En la fórmula general (I-A) R^{1a} representa más preferiblemente

a) hidrógeno o halógeno, o

b) un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 6 átomos de anillo, o

10 c) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heteroarilo monocíclico con 6 átomos de anillo, o

d) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces con carboxi.

En la fórmula general (I-A) R^{1a} representa muy preferiblemente

15 a) hidrógeno o cloro, o

b) un resto morfolinilo, o

c) un resto isooxazolilo, pirazolilo, tetrazolilo, tienilo o piridinilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con cloro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o piridinilo, o

20 d) un resto fenilo que puede estar sustituido con carboxi.

En la fórmula general (I-A) R^{1a} representa con especial preferencia

a) cloro, o

b) un resto morfolinilo, o

25 c) un resto isooxazolilo, pirazolilo, tienilo o piridinilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con cloro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o piridinilo.

En la fórmula general (I-A) R^{1b} puede representar halógeno, hidroxilo, ciano, nitro y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y n en la fórmula general (I-A) puede representar 0 – 2.

30 En la fórmula general (I-A) R^{1b} representa preferiblemente halógeno, ciano y/o representa un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, y n en la fórmula general (I-A) puede representar 0 – 2.

En la fórmula general (I-A) n representa preferiblemente 0.

En la fórmula general (I-A) R² puede representar un resto alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo o cicloalquilo C₃ o C₄.

En la fórmula general (I-A) R² representa preferiblemente un resto alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo.

35 En la fórmula general (I-A) R² representa más preferiblemente un resto alquilo C₁-C₃.

En la fórmula general (I-A) R² representa con especial preferencia un resto metilo.

En la fórmula general (I-A) R³ puede representar un resto ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino.

En la fórmula general (I-A) R³ representa preferiblemente un resto alquilo C₁-C₃ o alquil C₁-C₃-amino.

40 En la fórmula general (I-A) R³ representa preferiblemente un resto metilo o alquil C₁-C₃-amino.

En la fórmula general (I-A) R³ representa preferiblemente un resto metilo.

En la fórmula general (I-A) R³ representa más preferiblemente un resto alquil C₁-C₃-amino.

En la fórmula general (I-A) R³ representa con especial preferencia un resto metilamino.

En la fórmula general (I-A) R⁴ y R⁵ pueden representar, independientemente entre sí,

45 i) hidrógeno, hidroxilo, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo o un resto trifluorometilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino o alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, pudiendo estar la parte de alquilo de un resto en i) sustituida una o varias veces, de manera igual o diferente, con amino, flúor, hidroxilo, carboxi o un hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 6 átomos de anillo, o

- ii) ciano o nitro o
- iii) un resto alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, pudiendo estar la parte de alquilo de un resto en iii) sustituida una o varias veces, de manera igual o diferente, con amino, flúor, hidroxilo, carboxi o un hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 6 átomos de anillo, o
- 5 iv) un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, o
- 10 v) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, o
- 15 vi) un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, o
- 20 vii) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo.

En la fórmula general (I-A) R⁴ y R⁵ representan preferiblemente, independientemente entre sí,

- 25 i) ciano o nitro o
- ii) un resto alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, pudiendo estar la parte de alquilo de un resto en iii) sustituida una o varias veces, de manera igual o diferente, con amino, flúor, hidroxilo, carboxi o un hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆ o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 6 átomos de anillo, o
- 30 iii) un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, o
- 35 iv) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, o
- 40 v) un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, o
- 45 vi) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo.

En la fórmula general (I-A) R⁴ y R⁵ representan más preferiblemente, independientemente entre sí,

- 50 i) hidrógeno o flúor, cloro, bromo o un resto alcoxi C₁-C₆, pudiendo estar la parte de alquilo del resto alcoxi C₁-C₆ sustituida una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 6 átomos de anillo, o
- ii) un resto halo-alquilo C₁-C₆ o halo-alcoxi C₁-C₆, o
- 55 iii) un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, o
- iv) un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ o hidroxilo-alquilo C₁-C₆, o
- v) un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, o
- 60 vi) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, carboxi y/o un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆ o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo.

En la fórmula general (I-A) R^4 y R^5 representan más preferiblemente, de forma independiente entre sí,

- 5 i) hidrógeno, cloro o un resto alcoxi C_1-C_6 , pudiendo estar la parte de alquilo del resto alcoxi C_1-C_6 sustituida una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 6 átomos de anillo, o
- ii) un resto halo-alcoxi C_1-C_6 , o
- iii) un resto cicloalquilo C_3-C_{10} , o
- iv) un resto heteroarilo monocíclico con 6 átomos de anillo, o
- v) un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 6 átomos de anillo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto alquilo C_1-C_6 , o
- 10 vi) un resto fenilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto alquil C_1-C_6 -aminosulfonilo.

En la fórmula general (I-A) R^4 representa con especial preferencia hidrógeno, cloro o un resto alcoxi C_1-C_3 .

En la fórmula general (I-A) R^4 representa de forma excepcionalmente preferible hidrógeno o un resto metoxi.

En la fórmula general (I-A) R^5 representa con especial preferencia

- 15 i) hidrógeno, cloro o un resto alcoxi C_1-C_3 , pudiendo estar la parte de alquilo del resto alcoxi C_1-C_3 sustituida una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto morfolinilo o pirrolidinilo, o
- ii) un resto trifluorometoxi, o
- iii) un resto ciclopropilo, o
- iv) un resto piridinilo, o
- 20 v) un resto morfolinilo, piperazinilo o piperidinilo que puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto alquilo C_1-C_3 .

En la fórmula general (I-A) R^5 representa de forma excepcionalmente preferible

- i) un resto metoxi, o
- 25 ii) un resto trifluorometoxi, o
- iii) un resto ciclopropilo, o
- iv) un resto piridinilo, o
- v) un resto morfolinilo.

R^4 y R^5 pueden representar, independientemente entre sí, un resto heterociclilo monocíclico. Se prefieren a este respecto restos heterociclilo con al menos dos heteroátomos.

- 30 En la fórmula general (I-A) R^6 y R^7 representan de manera muy especialmente preferida hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , ciclopropilo o di-alquil C_1-C_3 -amino-alquilo C_1-C_3 .

En la fórmula general (I-A) R^8 representa de manera muy especialmente preferida hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , hidroxil-alquilo C_1-C_3 , trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo.

En la fórmula general (I-A) R^9 representa de manera muy especialmente preferida alquilo C_1-C_3 .

- 35 En la fórmula general (I) X puede representar un átomo de oxígeno o de azufre.

En la fórmula general (I) X representa preferiblemente un átomo de oxígeno.

En la fórmula general (I) A puede representar un anillo de heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo o un anillo de fenilo.

- 40 En la fórmula general (I) A representa preferiblemente un anillo de heteroarilo monocíclico con 6 átomos de anillo o un anillo de fenilo.

En la fórmula general (I) A representa más preferiblemente un anillo de piridilo o un anillo de fenilo.

En la fórmula general (I) A representa con especial preferencia pirid-3-ilo.

En la fórmula general (I) A representa con especial preferencia un anillo de fenilo.

- 45 En la fórmula general (I) R^{1a} puede representar hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o
- un resto alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 -alcoxi C_2-C_3 , alquil C_1-C_6 -amino, alquil C_1-C_6 -carbonilamino, alquil C_1-C_6 -amino-alquilo C_1-C_6 , *N*-(heterociclil)-alquilo C_1-C_6 , *N*-(heterociclil)-alcoxi C_1-C_6 , hidroxil-alquilo C_1-C_6 , hidroxil-alcoxi C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 , alquil C_1-C_6 -carbonilo o alcoxi C_1-C_6 -carbonilo,
- 50 o

- un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₆, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,
- o
- un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y/o con un resto fenilo, que a su vez puede estar sustituido dado el caso una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃,
- o
- un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃.
- En la fórmula general (I) R^{1a} representa preferiblemente hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo,
- o
- un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclilo)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclilo)-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo,
- o
- un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₆, piridinilo, -NR⁶C(=O)R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
- un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o con un resto fenilo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃,
- o
- un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃.
- En la fórmula general (I) R^{1a} representa con especial preferencia hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo,
- o
- un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₃-amino, alquil C₁-C₃-carbonilamino, alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo o alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
- o
- un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₃, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

o

5 un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi,

o

10 un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi.

20 En la fórmula general (I) R^{1a} representa además con especial preferencia un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₃, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

o

25 un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi,

o

35 un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi.

40 En la fórmula general (I) R^{1a} representa además con especial preferencia hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo,

o

45 un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₃-amino, alquil C₁-C₃-carbonilamino, alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo o alcoxi C₁-C₄-carbonilo.

50 En la fórmula general (I) R^{1a} representa además con especial preferencia un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₃, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.

55 En la fórmula general (I) R^{1a} representa además con especial preferencia un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi.

60 En la fórmula general (I) R^{1a} representa además con especial preferencia un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-

aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi.

5 En la fórmula general (I) R^{1a} representa de manera muy especialmente preferida hidrógeno o cloro,

o

piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazepanilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidínilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₃, dimetilamino, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, ciclopropilo, fenilo, fluorofenilo, fenil-alquilo C₁-C₃, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ y/o -NH-S(=O)₂-R⁹,

10

o

tetrazolilo,

o

15 isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, dimetilamino, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, ciclopropilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, piridinilo, fenilo y/o fluorofenilo,

20

o

fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, dimetilamino, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, ciclopropilo, morfolino y/o piridinilo.

25

En la fórmula general (I) R^{1a} representa además de manera muy especialmente preferida piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazepanilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidínilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₃, dimetilamino, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, ciclopropilo, fenilo, fluorofenilo, fenil-alquilo C₁-C₃, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ y/o -NH-S(=O)₂-R⁹,

30

o

tetrazolilo,

o

35 isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, dimetilamino, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, ciclopropilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, piridinilo, fenilo y/o fluorofenilo,

40

o

fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, dimetilamino, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, ciclopropilo, morfolino y/o piridinilo.

45

En la fórmula general (I) R^{1a} representa además de manera muy especialmente preferida hidrógeno o cloro.

En la fórmula general (I) R^{1a} representa además de manera muy especialmente preferida piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazepanilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidínilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxialquilo C₁-C₃, dimetilamino, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, ciclopropilo, fenilo, fluorofenilo, fenil-alquilo C₁-C₃, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ y/o -NH-S(=O)₂-R⁹.

50

En la fórmula general (I) R^{1a} representa además de manera muy especialmente preferida isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, dimetilamino, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, ciclopropilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹, piridinilo, fenilo y/o fluorofenilo.

55

En la fórmula general (I) R^{1a} representa además de manera muy especialmente preferida fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, dimetilamino, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-

60

sulfínico, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, ciclopropilo, morfolino y/o piridinilo.

En la fórmula general (I) R^{1a} representa además de manera muy especialmente preferida hidrógeno o cloro,

o
piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazapanilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidínico que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, metoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, dimetilamino, difluoroetilo, trifluoroetilo, bencilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸ y/o -S(=O)₂-R⁹,

o
tetrazolilo,

o
isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₂, metoxi, metoximetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, -C(=O)-R⁸, piridinilo, fenilo y/o fluorofenilo,

o
fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, metoxi, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfínico, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, ciclopropilo y/o morfolino.

En la fórmula general (I) R^{1a} representa además de manera muy especialmente preferida piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazapanilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidínico que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, metoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, dimetilamino, difluoroetilo, trifluoroetilo, bencilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸ y/o -S(=O)₂-R⁹,

o
tetrazolilo,

o
isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₂, metoxi, metoximetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, -C(=O)-R⁸, piridinilo, fenilo y/o fluorofenilo,

o
fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, metoxi, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfínico, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, ciclopropilo y/o morfolino.

En la fórmula general (I) R^{1a} representa de manera sumamente preferible piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazapanilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidínico que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, metoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, dimetilamino, difluoroetilo, trifluoroetilo, bencilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸ y/o -S(=O)₂-R⁹,

o
tetrazolilo,

o
isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₂, metoxi, metoximetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, -C(=O)-R⁸, piridinilo, fenilo y/o fluorofenilo,

o
fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, metoxi C₁-C₃, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfínico, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, ciclopropilo y/o morfolino.

En la fórmula general (I) R^{1a} representa además de forma sumamente preferible piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazapanilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidínico que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, metoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, dimetilamino, difluoroetilo, trifluoroetilo, bencilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸ y/o -S(=O)₂-R⁹.

En la fórmula general (I) R^{1a} representa además de forma sumamente preferible isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₂, metoxi, metoximetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, -C(=O)-R⁸, piridinilo, fenilo y/o fluorofenilo.

- 5 En la fórmula general (I) R^{1a} representa además de forma sumamente preferible fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C_1-C_3 , metoxi C_1-C_3 , $-C(=O)NR^6R^7$, $C(=O)R^8$, alquil C_1-C_3 -sulfino, alquil C_1-C_3 -sulfonilo, $-S(=O)_2NH_2$, alquil C_1-C_3 -sulfonilamino, alquil C_1-C_3 -aminosulfonilo, cicloalquil C_3-C_6 -aminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo-alquilo C_1-C_3 , ciclopropilo y/o morfolino.
- 10 En la fórmula general (I) R^{1a} representa además de forma sumamente preferible piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazepamilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidínilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3 , metoxi, hidroxilo-alquilo C_1-C_3 , dimetilamino, difluoroetilo, trifluoroetilo, bencilo, $-NR^6C(=O)-R^9$, $-C(=O)-NR^6R^7$, $-C(=O)-R^8$ y/o $-S(=O)_2-R^9$,
o
isoxazolilo o pirazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con alquilo C_1-C_2 .
- 15 En la fórmula general (I) R^{1a} representa además de forma sumamente preferible piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazepamilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidínilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3 , metoxi, hidroxilo-alquilo C_1-C_3 , dimetilamino, difluoroetilo, trifluoroetilo, bencilo, $-NR^6C(=O)-R^9$, $-C(=O)-NR^6R^7$, $-C(=O)-R^8$ y/o $-S(=O)_2-R^9$.
- 20 En la fórmula general (I) R^{1a} representa además de forma sumamente preferible isoxazolilo o pirazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con alquilo C_1-C_2 .
- 25 En la fórmula general (I) R^{1a} representa además de forma sumamente preferible piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o azetidínilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3 , metoxi, dimetilamino, difluoroetilo, trifluoroetilo, $-NR^6C(=O)-R^9$, $-C(=O)-NR^6R^7$ y/o $-C(=O)-R^8$.
- En la fórmula general (I) R^{1a} representa además de forma sumamente preferible piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o azetidínilo que dado el caso pueden estar sustituidos una vez con alquilo C_1-C_3 .
- 30 En la fórmula general (I) R^{1a} representa además de forma sumamente preferible piperazinilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_3 , metoxi, dimetilamino, difluoroetilo, trifluoroetilo, $-NR^6C(=O)-R^9$, $-C(=O)-NR^6R^7$ y/o $-C(=O)-R^8$.
- 35 En la fórmula general (I) R^{1b} y R^{1c} representan preferiblemente e, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro o un resto alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} y/o un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.
- En la fórmula general (I) R^{1b} representa preferiblemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro o un resto alquilo C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 , alcoxi C_1-C_6 -alquilo C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_6 , halo-alcoxi C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_{10} , o un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.
- 40 En la fórmula general (I) R^{1b} representa con especial preferencia hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro o un resto alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , fluoro-alquilo C_1-C_3 o fluoro-alcoxi C_1-C_3 .
- En la fórmula general (I) R^{1c} representa con especial preferencia hidrógeno, flúor, cloro, bromo o ciano.
- En la fórmula general (I) R^{1b} representa de manera muy especialmente preferida hidrógeno, flúor, bromo o ciano.
- En la fórmula general (I) R^{1c} representa de manera muy especialmente preferida hidrógeno o bromo.
- En la fórmula general (I) R^{1c} representa de manera muy especialmente hidrógeno.
- 45 En la fórmula general (I) R^{1b} representa de manera muy especialmente preferida hidrógeno, flúor, bromo o ciano y R^{1c} representa hidrógeno.
- En la fórmula general (I) R^2 puede representar un resto alquilo C_1-C_3 o trifluorometilo o cicloalquilo C_3 o C_4 .
- En la fórmula general (I) R^2 representa preferiblemente metilo, etilo o isopropilo.
- En la fórmula general (I) R^2 representa con especial preferencia metilo o etilo.
- En la fórmula general (I) R^2 representa de forma sumamente preferible metilo.
- 50 En la fórmula general (I) R^3 representa preferiblemente ciclopropilo, alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 , amino,

ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino.

En la fórmula general (I) R³ representa con especial preferencia ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino.

5 En la fórmula general (I) R³ representa de manera muy especialmente preferida ciclopropilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciclopropilamino, metilamino o etilamino.

En la fórmula general (I) R³ representa de forma sumamente preferible metilamino.

En la fórmula general (I) R⁴ y R⁵ pueden representar, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,

10 o
alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6
15 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,

o
cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3
20 a 8 átomos de anillo,

o
heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo
25 monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,

o
heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo
30 monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,

o
fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos
35 de anillo.

40 En la fórmula general (I) R⁴ y R⁵ representan preferiblemente e, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,

o
alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6
45 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,

50 o
un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

55 o
un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

60 o
un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias

veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.

5 En la fórmula general (I) R⁴ representa preferiblemente un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆ y/o un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

o

10 un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

15 o

un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

20 y R⁵ representa preferiblemente hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,

o

25 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterocíclico y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃.

30 En la fórmula general (I) R⁴ representa preferiblemente hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,

o

35 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterocíclico y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃, y R⁵ representa preferiblemente un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi,

40 alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆ y/o un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

o

45 un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

50 o

un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.

55 En la fórmula general (I) R⁴ y R⁵ representan con especial preferencia e, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,

o

60 alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, un resto heterocíclico monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterocíclico y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el

- caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
- o
- 5 un resto cicloalquilo C₃-C₇ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
- 10 un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
- 15 un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
- 20 un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.
- 25 En la fórmula general (I) R⁴ representa con especial preferencia hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
- o
- 30 alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
- 35 y R⁵ representa con especial preferencia un resto cicloalquilo C₃-C₇ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
- 40 un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
- 45 un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
- 50 un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.
- 55 En la fórmula general (I) R⁴ representa con especial preferencia un resto cicloalquilo C₃-C₇ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
- 60 un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o

- 5 un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, hidroxil-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
o
- 10 un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, hidroxil-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y R⁵ representa con especial preferencia hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
o
- 15 alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxil-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃.
- 20 En la fórmula general (I) R⁴ representa con especial preferencia un resto cicloalquilo C₃-C₇ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
o
- 25 un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxil-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
o
- 30 un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, hidroxil-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
o
- 35 un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, hidroxil-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.
- 40 En la fórmula general (I) R⁴ representa con especial preferencia un resto cicloalquilo C₃-C₇ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.
- 45 En la fórmula general (I) R⁴ representa con especial preferencia un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxil-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.
- 50 En la fórmula general (I) R⁴ representa con especial preferencia un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, hidroxil-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.
- 55 En la fórmula general (I) R⁴ representa con especial preferencia un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, hidroxil-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.
- 60 En la fórmula general (I) R⁵ representa con especial preferencia un resto cicloalquilo C₃-C₇ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₃,

- alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
o
- 5 un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
o
- 10 un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
o
- 15 un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.
- 20 En la fórmula general (I) R⁵ representa con especial preferencia un resto cicloalquilo C₃-C₇ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.
- 25 En la fórmula general (I) R⁵ representa con especial preferencia un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.
- 30 En la fórmula general (I) R⁵ representa con especial preferencia un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.
- 35 En la fórmula general (I) R⁵ representa con especial preferencia un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo.
- 40 En la fórmula general (I) R⁴ y R⁵ representan de manera muy especialmente preferida e, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, cloro, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi o alquil C₁-C₃-carbonilamino,
o
difluorometoxi o trifluorometoxi,
o
- 45 alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo, pudiendo estar a su vez el piridinilo y piperazinilo dado el caso sustituidos con alquilo C₁-C₃,
o
ciclopropilo,
o
- 50 piridinilo, pirazolilo, triazolilo o isoxazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo, metilo,
o
- 55 pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiomorfolinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces con metilo, oxo, -S(=O)₂R⁹,
o
- fenilo dado el caso sustituido con alquil C₁-C₃-aminosulfonilo o flúor.
- En la fórmula general (I) R⁴ representa de manera muy especialmente preferida hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, cloro, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi o alquil C₁-C₃-carbonilamino,
o
difluorometoxi o trifluorometoxi,
o
- 60 alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo,

- pudiendo estar a su vez el piridinilo y piperazinilo dado el caso sustituidos con alquilo C₁-C₃,
 o
 ciclopropilo,
 o
 5 piridinilo, pirazolilo, triazolilo o isoxazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera
 igual o diferente, con hidroxilo, metilo,
 o
 pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiomorfolinilo que dado el caso pueden estar
 10 sustituidos una o varias veces con metilo, oxo, -S(=O)₂R⁹,
 o
 fenilo dado el caso sustituido con alquil C₁-C₃-aminosulfonilo o flúor.
- En la fórmula general (I) R⁵ representa de manera muy especialmente preferida hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino,
 cloro, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi o alquil C₁-C₃-carbonilamino,
 o
 15 difluorometoxi o trifluorometoxi,
 o
 alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo,
 pudiendo estar a su vez el piridinilo y piperazinilo dado el caso sustituidos con alquilo C₁-C₃,
 o
 20 ciclopropilo,
 o
 piridinilo, pirazolilo, triazolilo o isoxazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera
 igual o diferente, con hidroxilo, metilo,
 o
 25 pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiomorfolinilo que dado el caso pueden estar
 sustituidos una o varias veces con metilo, oxo, -S(=O)₂R⁹,
 o
 fenilo dado el caso sustituido con alquil C₁-C₃-aminosulfonilo o flúor.
- En la fórmula general (I) R⁴ representa de manera muy especialmente preferida ciclopropilo,
 o
 30 piridinilo, pirazolilo, triazolilo o isoxazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera
 igual o diferente, con hidroxilo, metilo,
 o
 pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiomorfolinilo que dado el caso pueden estar
 35 sustituidos una o varias veces con metilo, oxo, -S(=O)₂R⁹,
 o
 fenilo dado el caso sustituido con alquil C₁-C₃-aminosulfonilo o flúor.
- En la fórmula general (I) R⁵ representa de manera muy especialmente preferida ciclopropilo,
 o
 40 piridinilo, pirazolilo, triazolilo o isoxazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera
 igual o diferente, con hidroxilo, metilo,
 o
 pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiomorfolinilo que dado el caso pueden estar
 45 sustituidos una o varias veces con metilo, oxo, -S(=O)₂R⁹,
 o
 fenilo dado el caso sustituido con alquil C₁-C₃-aminosulfonilo o flúor.
- En la fórmula general (I) R⁴ representa de manera muy especialmente preferida alcoxi C₁-C₃ que puede estar
 sustituido con piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo,
 pudiendo estar a su vez el piridinilo y piperazinilo dado el caso sustituidos con alquilo C₁-C₃.
- 50 En la fórmula general (I) R⁵ representa de manera muy especialmente preferida alcoxi C₁-C₃ que puede estar
 sustituido con piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo,
 pudiendo estar a su vez el piridinilo y piperazinilo dado el caso sustituidos con alquilo C₁-C₃.
- En la fórmula general (I) R⁴ representa de manera muy especialmente preferida difluorometoxi o trifluorometoxi.
- En la fórmula general (I) R⁵ representa de manera muy especialmente preferida difluorometoxi o trifluorometoxi.
- 55 En la fórmula general (I) R⁵ representa de forma sumamente preferible trifluorometoxi.
- En la fórmula general (I) R⁴ representa de forma sumamente preferible ciclopropilo,
 o
 piridinilo, pirazolilo, triazolilo o isoxazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera

- igual o diferente, con hidroxilo, metilo,
o
pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o tiomorfolinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces con oxo, metilo, $-S(=O)_2R^9$,
- 5 o
o
fenilo dado el caso sustituido con alquil C_1-C_3 -aminosulfonilo o flúor, y R^5 representa de forma sumamente preferible hidrógeno, hidroxilo, ciano, cloro, alquilo C_1-C_6 , metoxi, etoxi, alquil C_1-C_3 -carbonilamino, difluorometoxi o trifluorometoxi.
- 10 En la fórmula general (I) R^4 representa de forma sumamente preferible hidrógeno, cloro, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi, y
 R^5 representa de forma sumamente preferible ciclopropilo,
o
piridinilo o pirazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces con metilo,
o
- 15 morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, o tiomorfolinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces con oxo, metilo, $-S(=O)_2R^9$,
o
fenilo sustituido con alquil C_1-C_3 -aminosulfonilo.
- 20 En la fórmula general (I) R^4 y R^5 representan de forma sumamente preferible e, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, cloro, alquilo C_1-C_6 , metoxi, etoxi, alquil C_1-C_3 -carbonilamino, difluorometoxi o trifluorometoxi.
- En la fórmula general (I) R^4 y R^5 representan de forma sumamente preferible e, independientemente entre sí, hidrógeno, cloro, metoxi, etoxi, difluorometoxi o trifluorometoxi.
- 25 En la fórmula general (I) R^6 y R^7 representan preferiblemente e, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , ciclopropilo, di-alquil C_1-C_3 -amino-alquilo C_1-C_3 o fluoropiridilo.
- En la fórmula general (I) R^6 y R^7 representan con especial preferencia e, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C_1-C_3 , ciclopropilo, di-alquil C_1-C_3 -amino-alquilo C_1-C_3 .
- En la fórmula general (I) R^6 y R^7 representan de manera muy especialmente preferida e, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C_1-C_3 .
- 30 En la fórmula general (I) R^8 puede representar hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_3 , hidroxilo-alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar fenilo, heteroarilo y heterociclilo dado el caso sustituidos una o dos veces con halógeno, alcoxi C_1-C_3 o alquilo C_1-C_3 .
- 35 En la fórmula general (I) R^8 representa preferiblemente hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , halo-alquilo C_1-C_3 , hidroxilo-alquilo C_1-C_3 , alcoxi C_1-C_3 -alquilo C_1-C_3 , cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, heterociclilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo.
- En la fórmula general (I) R^8 representa de manera muy especialmente preferida hidroxilo, alquilo C_1-C_3 , hidroxilo-alquilo C_1-C_3 , trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo.
- En la fórmula general (I) R^8 representa de manera muy especialmente preferida alquilo C_1-C_3 .
- En la fórmula general (I) R^8 representa de manera muy especialmente preferida metilo.
- 40 En la fórmula general (I) R^9 representa preferiblemente hidrógeno, alquilo C_1-C_6 o alcoxi C_1-C_4 .
- En la fórmula general (I) R^9 representa con especial preferencia alquilo C_1-C_4 o alcoxi C_1-C_4 .
- En la fórmula general (I) R^9 representa con especial preferencia metilo.
- En la fórmula general (I) R^9 representa con especial preferencia *tert*-butoxi.
- 45 En la fórmula general (I), el estereocentro representado por el átomo de carbono unido a R^2 del esqueleto de benzodiazepina está presente preferiblemente o bien de forma racémica o principal o completamente en la configuración (S).
- En la fórmula general (I), el estereocentro representado por el átomo de carbono unido a R^2 del esqueleto de benzodiazepina está presente preferiblemente de forma racémica.
- 50 En la fórmula general (I), el estereocentro representado por el átomo de carbono unido a R^2 del esqueleto de benzodiazepina está presente con especial preferencia principal o completamente en la configuración (S).

En la fórmula general (I), el estereocentro representado por el átomo de carbono unido a R² del esqueleto de benzodiazepina está presente con especial preferencia principalmente en la configuración (S).

En la fórmula general (I), el estereocentro representado por el átomo de carbono unido a R² del esqueleto de benzodiazepina está presente con especial preferencia completamente en la configuración (S).

- 5 Son además objeto de la invención compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o bromo y R⁵ representa alcoxi C₁-C₆ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno y R^{1a} representa halógeno.

10 Son además objeto de la invención compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa alcoxi C₁-C₆ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃, y R^{1a} representa halógeno.

15 Son además objeto de la invención compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa alcoxi C₁-C₆ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃, y R^{1a} representa halógeno.

20 Se prefieren compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o bromo y R⁵ representa alcoxi C₁-C₃ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno y R^{1a} representa halógeno.

25 Se prefieren además compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa alcoxi C₁-C₃ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃, y R^{1a} representa halógeno.

Son muy especialmente interesantes los compuestos de fórmula general (I) en la que A representa un anillo de fenilo y R⁴ representa hidrógeno o cloro y R⁵ representa trifluorometoxi, y R^{1a} representa cloro.

30 Son muy especialmente interesantes además los compuestos de fórmula general (I) en la que A representa un anillo de fenilo y R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa alcoxi C₁-C₃ que está sustituido con morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piridilo, pudiendo estar el mismo piperazinilo y piridinilo sustituido con alquilo C₁-C₃, y R^{1a} representa cloro.

Son muy especialmente interesantes además los compuestos de los ejemplos de realización preparados N.º 1; 15; 32; 33; 164; 164.2; 165; 166 y 167.

35 También son interesantes aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R^{1a} un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, dimetilamino, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, trifluoroetililo, difluoroetililo, trifluoroetililo, trifluorometoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, ciclopropilo, clorotienilo, morfolino y/o piridinilo.

40 Las definiciones de restos especificadas en particular en las respectivas combinaciones o combinaciones preferidas de restos también se sustituyen discrecionalmente por definiciones de restos de otras combinaciones independientemente de las combinaciones especificadas respectivas de los restos.

Se prefieren muy especialmente combinaciones de dos o varios de los intervalos preferidos anteriormente mencionados.

45 Los compuestos según la invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, los compuestos comprendidos por la fórmula (I) de las fórmulas mencionadas a continuación y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, así como los compuestos comprendidos por la fórmula (I) mencionados a continuación como ejemplos de realización y sus sales, solvatos y solvatos de las sales, en tanto que en el caso de los compuestos mencionados a continuación comprendidos por la fórmula (I) no se trate ya de sales, solvatos y solvatos de las sales.

50 También se considera comprendido por la presente invención el uso de las sales de los compuestos según la invención.

Como sales se prefieren en el marco de la presente invención sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención. Pero también están comprendidas sales que por sí mismas no son adecuadas para aplicaciones farmacéuticas pero pueden usarse, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos según la

invención.

5 Sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden sales de adición de ácido de ácidos minerales, ácidos carboxílicos y ácidos sulfónicos, por ejemplo sales de ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido málico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido maleico y ácido benzoico.

10 Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención comprenden además sales de adición de base, por ejemplo, de metales alcalinos como sodio o potasio, de metales alcalinotérreos como calcio o magnesio, o de sales de amonio que se derivan de amoniaco o aminas orgánicas que contienen 1 a 16 átomos de carbono como, por ejemplo, metilamina, etilamina, dietilamina, trietilamina, etildiisopropilamina, monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, dicitclohexilamina, dimetilaminoetanol, procaina, dibencilamina, *N*-metilmorfolina, arginina, lisina, etilendiamina, *N*-metilpiperidina, *N*-metilglucamina, dimetilglucamina, etilglucamina, 1,6-hexadiazina, glucosamina, sarcosina, serinol, tris(hidroximetil)aminometano, aminopropanodiol, base de Sovak y/o 1-amino-2,3,4-butanotriol. Además, los compuestos según la invención pueden formar sales de adición de base con iones amonio cuaternario que pueden obtenerse, por ejemplo, mediante cuaternización de aminas correspondientes con agentes como halogenuros de alquilo inferior, por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo, sulfatos de dialquilo como sulfato de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, halogenuros de cadena larga como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, o halogenuros de arilaquilo como bromuro de bencilo o bromuro de fenetilo. Ejemplos de iones amonio cuaternario de este tipo son tetrametilamonio, tetraetilamonio, tetra(*n*-propil)amonio, tetra(*n*-butil)amonio, así como benciltrimetilamonio.

Otro objeto de la presente invención son todas las posibles formas cristalinas y polimórficas de los compuestos según la invención, pudiendo presentarse los polimorfos bien como polimorfos individuales o como mezcla de varios polimorfos en todos los intervalos de concentración.

25 Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen los compuestos según la invención y al menos uno o varios otros principios activos, especialmente para la profilaxis y/o terapia de enfermedades tumorales.

Se denominan solvatos en el marco de la invención aquellas formas de los compuestos según la invención que forman un complejo en estado sólido o líquido mediante coordinación con moléculas de disolvente. Hidratos son una forma especial de solvatos, en los que la coordinación se realiza con agua. Como solvatos se prefieren en el marco de la presente invención hidratos.

30 Los compuestos según la invención pueden existir en función de su estructura en diferentes formas estereoisoméricas, es decir, en forma de isómeros de configuración o dado el caso también como isómeros conformacionales. Los compuestos según la invención presentan en la posición 4 un centro de asimetría. Por tanto, pueden presentarse como enantiómeros puros, racematos, pero también como diaestereómeros o sus mezclas cuando uno o varios de los sustituyentes descritos en la fórmula (I) contiene otro elemento de asimetría, por ejemplo, un átomo de carbono quiral. Por tanto, la presente invención también comprende enantiómeros y diaestereómeros y sus mezclas respectivas. A partir de aquellas mezclas pueden aislarse de manera conocida los enantiómeros y diaestereómeros puros; preferiblemente se usan para esto procedimientos cromatográficos, especialmente la cromatografía HPLC en fase quiral o aquiral.

40 Los enantiómeros según la invención inhiben generalmente con distinta intensidad la diana y tienen diferente actividad en las líneas de células cancerosas investigadas. Se prefiere el enantiómero más activo que frecuentemente es el enantiómero 4S.

Siempre y cuando los compuestos según la invención puedan presentarse en formas tautómeras, la presente invención comprende todas las formas tautómeras.

45 La presente invención también comprende todas las variantes isotópicas adecuadas de los compuestos según la invención. Por una variante isotópica de un compuesto según la invención se entiende a este respecto un compuesto en el que al menos un átomo dentro del compuesto según la invención está intercambiado por otro átomo del mismo número atómico, pero con una masa atómica distinta a la masa atómica habitual o predominantemente presente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en un compuesto según la invención son aquellos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor, cloro, bromo y yodo, tales como ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁴C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ³²P, ³³P, ³³S, ³⁴S, ³⁵S, ³⁶S, ¹⁸F, ³⁶Cl, ⁸²Br, ¹²³I, ¹²⁴I, ¹²⁹I y ¹³¹I. Determinadas variantes isotópicas de un compuesto según la invención, como especialmente aquellas en las que están incorporados uno o varios isótopos radiactivos, pueden ser de utilidad, por ejemplo, para la investigación del mecanismo de acción o la distribución de principio activo en el cuerpo; debido a la capacidad de preparación y de detección comparativamente fácil, para esto son especialmente adecuados compuestos marcados con isótopos ³H o ¹⁴C. Además, la incorporación de isótopos como, por ejemplo, de deuterio, puede conducir a determinadas ventajas terapéuticas como consecuencia de una mayor estabilidad metabólica del compuesto como, por ejemplo, una prolongación de la semivida en el cuerpo o una reducción de la dosis activa necesaria; por tanto, aquellas modificaciones de los compuestos según la invención también pueden representar dado el caso una forma de realización preferida de la presente invención. Las variantes isotópicas de los

compuestos según la invención pueden prepararse según los procedimientos conocidos por el experto, así, por ejemplo, según los procedimientos descritos más adelante y los protocolos reflejados en los ejemplos de realización, utilizándose modificaciones isotópicas correspondientes de los reactivos y/o compuestos de partida respectivos.

5 Los compuestos según la invención pueden actuar sistémica y/o localmente. Para este fin pueden administrarse de forma adecuada como, por ejemplo, por vía oral, parenteral, pulmonar, nasal, sublingual, lingual, bucal, rectal, dérmica, transdérmica, conjuntival, ótica o como implante o prótesis endovascular.

Para estas vías de administración, los compuestos según la invención pueden administrarse en formas de administración adecuadas.

10 Para la administración por vía oral son adecuadas formas de administración que funcionan según el estado de la técnica que liberan los compuestos según la invención de forma rápida y/o modificada, que contienen los compuestos según la invención en forma cristalina y/o amorfizada y/o disuelta como, por ejemplo, comprimidos (comprimidos sin recubrir o recubiertos, por ejemplo, con recubrimientos resistentes a los jugos gástricos o que se disuelven de forma retardada o insolubles que controlan la liberación del compuesto según la invención), comprimidos o películas/oblas que se desintegran rápidamente en la cavidad bucal, películas/liofilizados, cápsulas (por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o blanda), grageas, gránulos, pellas, polvos, emulsiones, suspensiones, aerosoles o soluciones.

15 La administración parenteral puede producirse evitando una etapa de resorción (por ejemplo, intravenosa, intraarterial, intracárdica, intraespinal o intralumbal) o incluyendo una resorción (por ejemplo, intramuscular, subcutánea, intracutánea, percutánea o intraperitoneal). Para la administración parenteral son adecuadas como formas de administración, entre otras, preparaciones para inyección e infusión en forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, liofilizados o polvos estériles.

20 Para las otras vías de administración son adecuadas, por ejemplo, formas farmacéuticas para inhalación (entre otras inhaladores de polvo, nebulizadores), gotas, soluciones, pulverizadores nasales; comprimidos, películas/oblas o cápsulas que van a administrarse por vía lingual, sublingual o bucal, supositorios, preparaciones óticas u oculares, cápsulas vaginales, suspensiones acuosas (lociones, mezclas para agitar), suspensiones lipófilas, pomadas, cremas, sistemas terapéuticos transdérmicos (como, por ejemplo, parches), leche, pastas, espumas, polvos para espolvorear, implantes o prótesis endovasculares.

25 Los compuestos según la invención pueden convertirse en las formas de administración citadas. Esto puede producirse de una manera conocida en sí mezclando con coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados. A estos coadyuvantes pertenecen, entre otros, vehículos (por ejemplo, celulosa microcristalina, lactosa, manitol), disolventes (por ejemplo, polietilenglicoles líquidos), emulsionantes y dispersantes o humectantes (por ejemplo, dodecilsulfato de sodio, oleato de polioxisorbitano), aglutinantes (por ejemplo, polivinilpirrolidona), polímeros sintéticos y naturales (por ejemplo, albúmina), estabilizadores (por ejemplo, antioxidantes como, por ejemplo, ácido ascórbico), colorantes (por ejemplo, pigmentos inorgánicos como, por ejemplo, óxidos de hierro) y correctores del sabor y/o el olor.

30 Otro objeto de la presente invención son fármacos que contienen los compuestos según la invención, normalmente junto con uno o varios coadyuvantes inertes no tóxicos farmacéuticamente adecuados, así como los compuestos según la invención para su uso para los fines previamente mencionados.

35 La formulación de los compuestos según la invención en preparaciones farmacéuticas se realiza de forma en sí conocida convirtiendo en la forma de administración deseada el o los principios activos con los coadyuvantes habituales en galénica.

40 A este respecto, como coadyuvantes pueden utilizarse, por ejemplo, vehículos, cargas, disgregantes, aglutinantes, humectantes, lubricantes, absorbentes y adsorbentes, diluyentes, disolventes, codisolventes, emulsionantes, solubilizantes, correctores del sabor, colorantes, conservantes, estabilizantes, humectantes, sales para modificar la presión osmótica o tampones. A este respecto se remite a Remington's Pharmaceutical Science, 15ª ed. Mack Publishing Company, East Pennsylvania (1980).

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse

en forma sólida, por ejemplo, como comprimidos, grageas, píldoras, supositorios, cápsulas, sistemas transdérmicos o

50 en forma semisólida, por ejemplo, como pomadas, cremas, geles, supositorios, emulsiones o

en forma líquida, por ejemplo, como soluciones, tinturas, suspensiones o emulsiones.

Los coadyuvantes en el sentido de la invención pueden ser, por ejemplo, sales, sacáridos (mono-, di-, tri-, oligo- y/o polisacáridos), proteínas, aminoácidos, péptidos, grasas, ceras, aceites, hidrocarburos, así como sus derivados, pudiendo ser los coadyuvantes de origen natural u obtenerse sintéticamente o de forma parcialmente sintética.

55 Para la administración por vía oral o peroral se consideran especialmente comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, polvo, gránulos, pastillas, suspensiones, emulsiones o soluciones.

Para la administración parenteral se consideran especialmente suspensiones, emulsiones y sobre todo soluciones.

La presente invención se refiere a los compuestos según la invención.

Pueden utilizarse para la profilaxis y terapia de enfermedades humanas, especialmente de enfermedades tumorales.

Los compuestos según la invención pueden usarse especialmente para inhibir o reducir la proliferación celular y/o la división celular y/o inducir apoptosis.

5 Los compuestos según la invención son especialmente adecuados para la profilaxis y/o terapia de enfermedades hiperproliferativas como, por ejemplo,

- psoriasis,
- queloides u otras hiperplasias que afectan a la piel,
- hiperplasias prostáticas benignas (HPB),
- tumores sólidos y
- 10 - tumores hematológicos.

Como tumores sólidos son tratables según la invención, por ejemplo, tumores de mama, de las vías respiratorias, del cerebro, de los órganos reproductores, del tracto gastrointestinal, del aparato genitourinario, del ojo, del hígado, de la piel, de la cabeza y del cuello, de la glándula tiroides, de la glándula paratiroides, de los huesos, así como de tejido conjuntivo y metástasis de estos tumores. Como tumores hematológicos son tratables, por ejemplo,

- 15 - mielomas múltiples,
- linfomas o
- leucemias.

Como tumores de mama son tratables, por ejemplo:

- 20 - carcinomas de mama con estado de los receptores hormonales positivo
- carcinomas de mama con estado de los receptores hormonales negativo
- carcinomas de mama positivos para Her-2
- carcinomas de mama negativos para receptores hormonales y Her-2
- carcinomas de mama asociados a BRCA
- carcinomas de mama inflamatorios.

25 Como tumores de las vías respiratorias son tratables, por ejemplo

- carcinomas bronquiales no microcíticos como, por ejemplo, carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y
- carcinomas bronquiales microcíticos.

Como tumores del cerebro son tratables, por ejemplo,

- 30 - gliomas,
- glioblastomas,
- astrocitomas,
- meningiomas y
- meduloblastomas.

35 Como tumores de los órganos reproductores masculinos son tratables, por ejemplo:

- carcinomas de próstata,
- tumores malignos del epidídimo,
- tumores testiculares malignos y
- carcinomas de pene.

40 Como tumores de los órganos reproductores femeninos son tratables, por ejemplo:

- carcinomas de endometrio
- carcinomas de cuello del útero
- carcinomas de ovario
- carcinomas vaginales
- 45 - carcinomas vulvares

Como tumores del tracto gastrointestinal son tratables, por ejemplo:

- carcinomas colorrectales
- carcinomas anales
- carcinomas de estómago
- 50 - carcinomas de páncreas
- carcinomas de esófago
- carcinomas de la vesícula biliar

- carcinomas del intestino delgado
- carcinomas de las glándulas salivares
- tumores neuroendocrinos
- tumores del estroma gastrointestinales

5 Como tumores del aparato genitourinario son tratables, por ejemplo:

- carcinomas de la vejiga
- carcinomas de células renales
- carcinomas de la pelvis renal y de las vías urinarias eferentes

Como tumores del ojo son tratables, por ejemplo:

- 10
- retinoblastomas
 - melanomas intraoculares

Como tumores del hígado son tratables, por ejemplo:

- carcinomas hepatocelulares
- carcinomas colangiocelulares

15 Como tumores de la piel son tratables, por ejemplo:

- melanomas malignos
- basaliomas
- espinaliomas
- sarcomas de Kaposi

20 - carcinomas de células de Merkel

Como tumores de cabeza y cuello son tratables, por ejemplo:

- carcinomas de laringe
- carcinomas de la faringe y de la cavidad oral
- carcinomas de estructuras de la línea media (como, por ejemplo, NMC, C. A. French, Annu. Rev. Pathol. 2012, 7: 247-265)

25

Como sarcomas son tratables, por ejemplo:

- sarcomas de partes blandas
- osteosarcomas

Como linfomas son tratables, por ejemplo:

- 30
- linfomas no Hodgkin
 - linfomas Hodgkin
 - linfomas cutáneos
 - linfomas del sistema nervioso central
 - linfomas asociados al SIDA

35 Como leucemias son tratables, por ejemplo:

- leucemias mieloides agudas
- leucemias mieloides crónicas
- leucemias linfocíticas agudas
- leucemias linfocíticas crónicas

40 - leucemias de células pilosas

Los compuestos según la invención pueden usarse ventajosamente para la profilaxis y/o terapia de leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata positivos para el receptor de andrógeno, carcinomas de cuello del útero, carcinomas de mama, especialmente de carcinomas de mama negativos para receptores hormonales, positivos para receptores hormonales o asociados a BRCA, carcinomas de páncreas, carcinomas de células renales, carcinomas hepatocelulares, melanomas y otros tumores de la piel, carcinomas bronquiales no microcíticos, carcinomas de endometrio y carcinomas colorrectales.

5

Los compuestos según la invención pueden usarse de forma especialmente ventajosa para la profilaxis y/o terapia de leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata positivos para el receptor de andrógeno, carcinomas de mama, especialmente carcinomas de mama negativos para el receptor de estrógeno alfa, melanomas o mielomas múltiples.

10

Los compuestos según la invención también son adecuados para la profilaxis y/o terapia de enfermedades hiperproliferativas benignas como, por ejemplo, endometriosis, leiomioma e hiperplasias prostáticas benignas.

Los compuestos según la invención también son adecuados para el control de la fertilidad del hombre.

Los compuestos según la invención también son adecuados para la profilaxis y/o terapia de enfermedades inflamatorias sistémicas, especialmente choque endotóxico inducido por LPS y/o septicemia inducida por bacterias.

15

Los compuestos según la invención también son adecuados para la profilaxis y/o terapia de enfermedades inflamatorias o autoinmunitarias como, por ejemplo:

- enfermedades pulmonares que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: enfermedades pulmonares obstructivas crónicas de cualquier génesis, sobre todo asma bronquial; bronquitis de diversas génesis; todas las formas de enfermedades pulmonares restrictivas, sobre todo alveolitis alérgica; todas las formas de edema pulmonar, sobre todo edema pulmonar tóxico; sarcoidosis y granulomatosis, especialmente enfermedad de Boeck
- enfermedades reumáticas / enfermedades autoinmunitarias / enfermedades de las articulaciones que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: todas las formas de enfermedades reumáticas, especialmente artritis reumatoide, fiebre reumática aguda, polimialgia reumática; artritis reactiva; enfermedades inflamatorias de las partes blandas de otra génesis; síntomas artríticos en enfermedades degenerativas de las articulaciones (artrosis); artritis traumáticas; colagenosis de cualquier génesis, por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis, dermatomiositis, síndrome de Sjögren, síndrome de Still, síndrome de Felty
- alergias que van acompañadas de procesos inflamatorios y/o proliferativos: todas las formas de reacciones alérgicas, por ejemplo, edema de Quincke, fiebre del heno, picadura de insectos, reacciones alérgicas a fármacos, hemoderivados, agentes de contraste, etc., choque anafiláctico, urticaria, dermatitis por contacto
- inflamaciones vasculares (vasculitis): panarteritis nodosa, arteritis temporal, eritema nodoso
- enfermedades dermatológicas que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: dermatitis atópica; psoriasis; pitiriasis rubra pilaris; enfermedades eritematosas provocadas por diferentes noxas, por ejemplo, radiaciones, productos químicos, quemaduras, etc.; dermatosis ampollosas; enfermedades de la categoría liquenoide; prurito; eccema seborreico; rosácea; pénfigo vulgar; eritema exudativo multiforme; balanitis; vulvitis; caída del cabello como alopecia areata; linfomas cutáneos de linfocitos T
- enfermedades renales que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: síndrome nefrótico, todas las nefritis
- enfermedades hepáticas que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: descomposición aguda de células hepáticas; hepatitis agudas de diversas génesis, por ejemplo, inducidas por virus, agentes tóxicos o medicamentos; hepatitis crónicamente agresivas y/o crónicamente intermitentes
- enfermedades gastrointestinales que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: enteritis regional (enfermedad de Crohn); colitis ulcerosa; gastritis; esofagitis por reflujo; gastroenteritis de otras génesis, por ejemplo, celiacía
- enfermedades proctológicas que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: eccema anal; fisuras; hemorroides; proctitis idiopática
- enfermedades oculares que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: queratitis alérgica, uveítis, iritis; conjuntivitis; blefaritis; neuritis del nervio óptico; corioiditis; oftalmia simpática
- enfermedades otorinolaringológicas que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: rinitis alérgica, fiebre del heno; otitis externa, por ejemplo, causada por eccema de contacto, infección, etc.; otitis media
- enfermedades neurológicas que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: edema cerebral, sobre todo edema cerebral debido a tumor; esclerosis múltiple; encefalomiелitis aguda; meningitis; distintas formas de ataques convulsivos, por ejemplo, síndrome de West
- enfermedades de la sangre que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: anemia hemolítica adquirida; trombocitopenia idiopática
- enfermedades tumorales que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: leucemia linfocítica aguda; linfomas malignos; linfogranulomatosis; linfosarcomas; metastatizaciones extendidas, sobre todo en carcinomas de mama, bronquiales y prostático

55

60

- enfermedades endocrinas que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos: orbitopatía endocrina; crisis tireotóxica; tiroiditis de Quervain; tiroiditis de Hashimoto; enfermedad de Basedow
- trasplantes de órganos y tejidos, enfermedad de injerto frente a huésped
- estados graves de choque, por ejemplo, choque anafiláctico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)
- terapias de sustitución en: insuficiencia suprarrenal congénita primaria, por ejemplo, síndrome adrenogenital congénito; insuficiencia suprarrenal adquirida primaria, por ejemplo, enfermedad de Addison, adrenalitis autoinmunitaria, postinfecciosa, tumores, metástasis, etc.; insuficiencia suprarrenal congénita secundaria, por ejemplo, hipopituitarismo congénito; insuficiencia suprarrenal adquirida secundaria, por ejemplo, postinfecciosa, tumores, etc.
- emesis que van acompañadas de procesos inflamatorios, alérgicos y/o proliferativos, por ejemplo, en combinación con un antagonista de 5-HT3 en vómitos causados por citostáticos
- dolores en el caso de génesis inflamatoria, por ejemplo, lumbago.

Los compuestos según la invención también son adecuados para el tratamiento de enfermedades virales como, por ejemplo, infecciones causadas por los virus del papiloma, virus del herpes, virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B o C y virus de la inmunodeficiencia humana. Los compuestos según la invención también son adecuados para el tratamiento de aterosclerosis, dislipidemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, enfermedades vasculares periféricas, enfermedades cardiovasculares, angina de pecho, isquemia, ataque de apoplejía, infarto de miocardio, reestenosis angioplásica, hipertensión, trombosis, obesidad, endotoxemia.

Los compuestos según la invención también son adecuados para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como, por ejemplo, esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson.

Estas enfermedades están bien caracterizadas en seres humanos, pero también existen en otros mamíferos.

Otro objeto de la presente solicitud son los compuestos según la invención para su uso como fármaco, especialmente para la profilaxis y/o terapia de enfermedades tumorales.

Otro objeto de la presente solicitud son los compuestos según la invención para la profilaxis y/o terapia de leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata positivos para el receptor de andrógeno, carcinomas de cuello del útero, carcinomas de mama, especialmente de carcinomas de mama negativos para receptores hormonales, positivos para receptores hormonales o asociados a BRCA, carcinomas de páncreas, carcinomas de células renales, carcinomas hepatocelulares, melanomas y otros tumores de la piel, carcinomas bronquiales no microcíticos, carcinomas de endometrio y carcinomas colorrectales.

Otro objeto de la presente solicitud son los compuestos según la invención para la profilaxis y/o terapia de leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata positivos para el receptor de andrógeno, carcinomas de mama, especialmente carcinomas de mama negativos para el receptor de estrógeno alfa, melanomas o mielomas múltiples.

Otro objeto de la invención es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un fármaco.

Otro objeto de la presente solicitud es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un fármaco para la profilaxis y/o terapia de enfermedades tumorales.

Otro objeto de la presente solicitud es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un fármaco para la profilaxis y/o terapia de leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata positivos para el receptor de andrógeno, carcinomas de cuello del útero, carcinomas de mama, especialmente de carcinomas de mama negativos para receptores hormonales, positivos para receptores hormonales o asociados a BRCA, carcinomas de páncreas, carcinomas de células renales, carcinomas hepatocelulares, melanomas y otros tumores de la piel, carcinomas bronquiales no microcíticos, carcinomas de endometrio y carcinomas colorrectales.

Otro objeto de la presente solicitud es el uso de los compuestos según la invención para la preparación de un fármaco para la profilaxis y/o terapia de leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata positivos para el receptor de andrógeno, carcinomas de mama, especialmente carcinomas de mama negativos para el receptor de estrógeno alfa, melanomas o mielomas múltiples.

También se describe el uso de los compuestos según la invención para la profilaxis y/o terapia de enfermedades tumorales.

También se describe el uso de los compuestos según la invención para la profilaxis y/o terapia de leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata positivos para el receptor de andrógeno, carcinomas de cuello del útero, carcinomas de mama, especialmente de carcinomas de mama negativos para receptores hormonales, positivos para receptores hormonales o asociados a BRCA, carcinomas de páncreas, carcinomas de células renales, carcinomas hepatocelulares, melanomas y otros tumores de la piel, carcinomas bronquiales no microcíticos, carcinomas de endometrio y carcinomas colorrectales.

También se describe el uso de los compuestos según la invención para la profilaxis y/o terapia de leucemias,

especialmente leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata positivos para el receptor de andrógeno, carcinomas de mama, especialmente carcinomas de mama negativos para el receptor de estrógeno alfa, melanomas o mielomas múltiples.

5 Otro objeto de la presente solicitud son formulaciones farmacéuticas en forma de comprimidos que contienen uno de los compuestos según la invención para la profilaxis y/o terapia de leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata positivos para el receptor de andrógeno, carcinomas de cuello del útero, carcinomas de mama, especialmente de carcinomas de mama negativos para receptores hormonales, positivos para receptores hormonales o asociados a BRCA, carcinomas de páncreas, carcinomas de células renales, carcinomas hepatocelulares, melanomas y otros tumores de la piel, carcinomas bronquiales no microcíticos, carcinomas de endometrio y carcinomas colorrectales.

10 Otro objeto de la presente solicitud son formulaciones farmacéuticas en forma de comprimidos que contienen uno de los compuestos según la invención para la profilaxis y/o terapia de leucemias, especialmente leucemias mieloides agudas, carcinomas de próstata, especialmente carcinomas de próstata positivos para el receptor de andrógeno, carcinomas de mama, especialmente carcinomas de mama negativos para el receptor de estrógeno alfa, melanomas o mielomas múltiples.

También se describe el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento de enfermedades que van acompañadas de procesos proliferativos.

20 También se describe el uso de los compuestos según la invención para el tratamiento de hiperplasias benignas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, septicemia, infecciones virales, enfermedades vasculares y enfermedades neurodegenerativas.

Los compuestos según la invención pueden utilizarse solos o en caso de necesidad en combinación con una o varias otras sustancias farmacológicamente activas, en tanto que esta combinación no conduzca a efectos secundarios no deseados e inaceptables. Por tanto, son otro objeto de la presente invención fármacos que contienen un compuesto según la invención y uno o varios otros principios activos, especialmente para la profilaxis y/o terapia de las enfermedades previamente mencionadas.

25 Por ejemplo, los compuestos según la invención pueden combinarse con sustancias antihiperproliferativas, citostáticas o citotóxicas conocidas para el tratamiento de enfermedades cancerosas. Se muestra especialmente la combinación de los compuestos según la invención con otras sustancias comunes para la terapia contra el cáncer o también con radioterapia.

30 Como principios activos de combinación adecuados son de mencionar, por ejemplo, sin que esta lista sea concluyente:

acetato de abiraterona, abraxano, acolbifeno, actimmune, actinomicina D (dactinomicina), afatinib, affinitak, afinitor, aldesleukina, ácido alendrónico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, alpharadin, altretamina, aminoglutetimida, aminopterina, amifostina, amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmet, apatinib, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, arzoxifeno, asoprisnilo, L-asparaginasa, atamestano, atrasentano, avastina, axitinib, 5-azacitidina, azatioprina, BCG o tice-BCG, bendamustina, bestatina, acetato de beta-metasona, fosfato de sodio de betametasona, bexaroteno, bicalutamida, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, bosunitib, busulfano, cabazitaxel, calcitonina, campath, camptotecina, capecitabina, carboplatino, carfilzomib, carmustina, casodex, CCI-779, CDC-501, cediranib, cefesona, celebrex, celmoleukina, cerubidina, cediranib, clorambucilo, cisplatino, cladribina, ácido clodrónico, clofarabina, colaspasa, corixa, crisnatol, crizotinib, ciclofosfamida, acetato de ciproterona, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, dasatinib, daunorubicina, DaunoXome, decadron, fosfato de decadron, decitabina, degarelix, delestrogen, denileukina diftotox, depomedrol, deslorelina, dexrazoxano, dietilestilbestrol, diflucan, 2',2'-difluorodesoxicitidina, DN-101, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina (adriamicina), dronabinol, dSLIM, dutasterida, DW-166HC, edotecarina, eflornitina, eligard, elitek, ellence, emend, enzalutamida, epirubicina, epoetina-alfa, epogen, eptilona y sus derivados, eptaplatino, ergamisol, erlotinib, eritro-hidroxinoniladenina, estrace, estradiol, fosfato de sodio de estramustina, etinilestradiol, etiol, ácido etidrónico, etopofos, etopósido, everolimus, exatecano, exemestano, fadrozol, farston, fenretinida, filgrastim, finasterida, fligrastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, 5-fluorodesoxiuridina-monofosfato, 5-fluoruracilo (5-FU), fluoximesterona, flutamida, folotyn, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard, gefitinib, gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, gosipol, clorhidrato de granisetron, hexametilmelamina, clorhidrato de histamina, histrelina, holmio-166-DOTPM, hicantina, hidrocortona, eritro-hidroxinoniladenina, hidroxiiurea, caproato de hidroxiprogesterona, ácido ibandrónico, ibritumomab tiuxetano, idarubicina, ifosfamida, imatinib, iniparib, interferón alfa, interferón alfa-2, interferón alfa-2 β , interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1 α , interleucina 2, intrón A, iressa, irinotecan, ixabepilona, hemocianina de lapa californiana, kytril, lanreotida, lapatinib, lasofoxifeno, sulfato de lentinano, lestaurtinib, letrozol, leucovorina, leuprolida, acetato de leuprolida, levamisol, sal cálcica de ácido levofolinico, levothroid, levoxilo, libra, MTP-PE liposomal, lomustina, lonafarnib, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamina, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalan, menest, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, minodronato, miproxifeno, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, modrenal, MS-209, MX-6, myocet, nafarelina, nedaplatino, nelarabina, nemorubicina, neovastato, neratinib, neulasta, neumega, neupogen, nilotimib, nilutamida, nimustina, nolatrexed, nolvadex, NSC-631570, obatoclax, oblimersen, OCT-43, octreotida, olaparib, clorhidrato de ondansetrón, Onko-TCS, orapred,

osidem, oxaliplatino, paclitaxel, pamidaronato-disodio, pazopanib, pediaped, pegaspargasa, Pegasys, pemetrexed, pentostatina, *N*-fosfono-acetil-L-aspartato, picibanilo, clorhidrato de pilocarpina, pirarubicina, plerixafor, plicamicina, PN-401, porfimer-sodio, prednimustina, prednisolona, prednisona, premarina, procarbazona, procrit, QS-21, quazepam, R-1589, raloxifeno, raltitrexed, ranpirnas, RDEA119, rebif, regorafenib, ácido 13-cis-retinoico, renio-186-etidronato, rituximab, roferon-A, romidepsina, romurtida, ruxolitinib, salagen, salinomicina, sandostatina, sargramostim, satraplatino, semaxatinib, semustina, seocalcitol, sipuleucel-T, sizofiran, sobuzoxano, solumedrol, sorafenib, estreptozocina, cloruro de estroncio 89, sunitinib, Synthroid, T-138067, tamoxifeno, tamsulosina, tarceva, tasonermina, tastolactona, taxoprexina, taxotere, teceleukina, temozolomida, temsirolimus, tenipósido, propionato de testosterona, testred, talidomida, timosina-alfa-1, tioguanina, tiotepa, tirotropina, tiazorufina, ácido tiludrónico, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toceranib, topotecán, toremifeno, tositumomab, tastuzumab, treosulfan, transmid-107R, tretinoína, trexall, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, trofosfamida, UFT, uridina, valrubicina, valspodar, vandetanib, vapreotida, vatalanib, vemurafinib, verteporfina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinflumina, vinorelbina, virulizina, vismodegib, xeloda, Z-100, zinocard, zinostatina-stimalamero, zofran, ácido zoledrónico

También se muestra especialmente la combinación del compuesto según la invención con un inhibidor de P-TEFb o CDK9.

De forma prometedoras, los compuestos según la invención también pueden combinarse con agentes terapéuticos biológicos como anticuerpos (por ejemplo, aflibercept, alemtuzumab, bevacizumab, brentuximumab, catumaxomab, cetuximab, denosumab, edrecolomab, gemtuzumab, ibritumomab, ipilimumab, ofatumumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumumab, trastuzumab) y proteínas recombinantes.

Los compuestos según la invención también pueden alcanzar efectos positivos en combinación con otras terapias dirigidas a la angiogénesis como, por ejemplo, con bevacizumab, axitinib, regorafenib, cediranib, sorafenib, sunitinib o talidomida. Las combinaciones con antihormonas e inhibidores enzimáticos metabólicos esteroideos son especialmente adecuadas debido a su favorable perfil de efectos secundarios.

Generalmente, con la combinación de los compuestos según la invención con otros agentes citostática o citotóxicamente eficaces pueden perseguirse los siguientes objetivos:

- una eficacia mejorada en la ralentización del crecimiento de un tumor, en la reducción de su tamaño o incluso en su eliminación completa en comparación con un tratamiento con un único principio activo;
- la posibilidad de utilizar los agentes quimioterapéuticos usado en menor dosificación que en la monoterapia;
- la posibilidad de una terapia más compatible con menos efectos secundarios en comparación con la dosis única;
- la posibilidad para el tratamiento de un espectro más amplio de enfermedades tumorales;
- alcanzar una mayor tasa de respuesta a la terapia;
- un mayor tiempo de supervivencia de los pacientes en comparación con la actual terapia convencional.

Además, los compuestos según la invención también pueden utilizarse junto con radioterapia y/o una intervención quirúrgica.

Rutas de síntesis para la preparación de los compuestos de fórmula general (I)

Los siguientes esquemas y procedimientos de trabajo generales ilustran el acceso sintético general a los compuestos según la invención de fórmula (I), sin que la síntesis de los compuestos según la invención deba considerarse limitada a estos. Las 4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepinas de fórmula general (I) pueden prepararse análogamente a los procedimientos descritos en la bibliografía. En función de los sustituyentes presentes pueden ser necesarias dado el caso estrategias de grupos protectores que, sin embargo, son generalmente conocidas para el experto.

En el Esquema 1 se describe la síntesis de 4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepinas usando un producto intermedio de 3,4-dihidro-1*H*-2-benzopirano (III), presentando A, n y los restos R^{1a}, R^{1b}, R², R⁴ y R⁵ los significados especificados en la fórmula general (I), pudiendo (R^{1b})_n también representar equivalentemente R^{1b} y R^{1c}. Formas de proceder correspondientes se han descrito, por ejemplo, en F. Gatta y col. II Farmaco – Ed. Sc. 1985, 40, 942 o en los documentos WO2008124075 o WO200198280.

Los aldehídos usados pueden obtenerse comercialmente o su preparación es conocida para el experto. R^{1a} y R^{1b} también pueden introducirse en una etapa posterior de la síntesis, por ejemplo, como se describe en los Esquemas 5a, 6, 7, 8, 9 y 11.

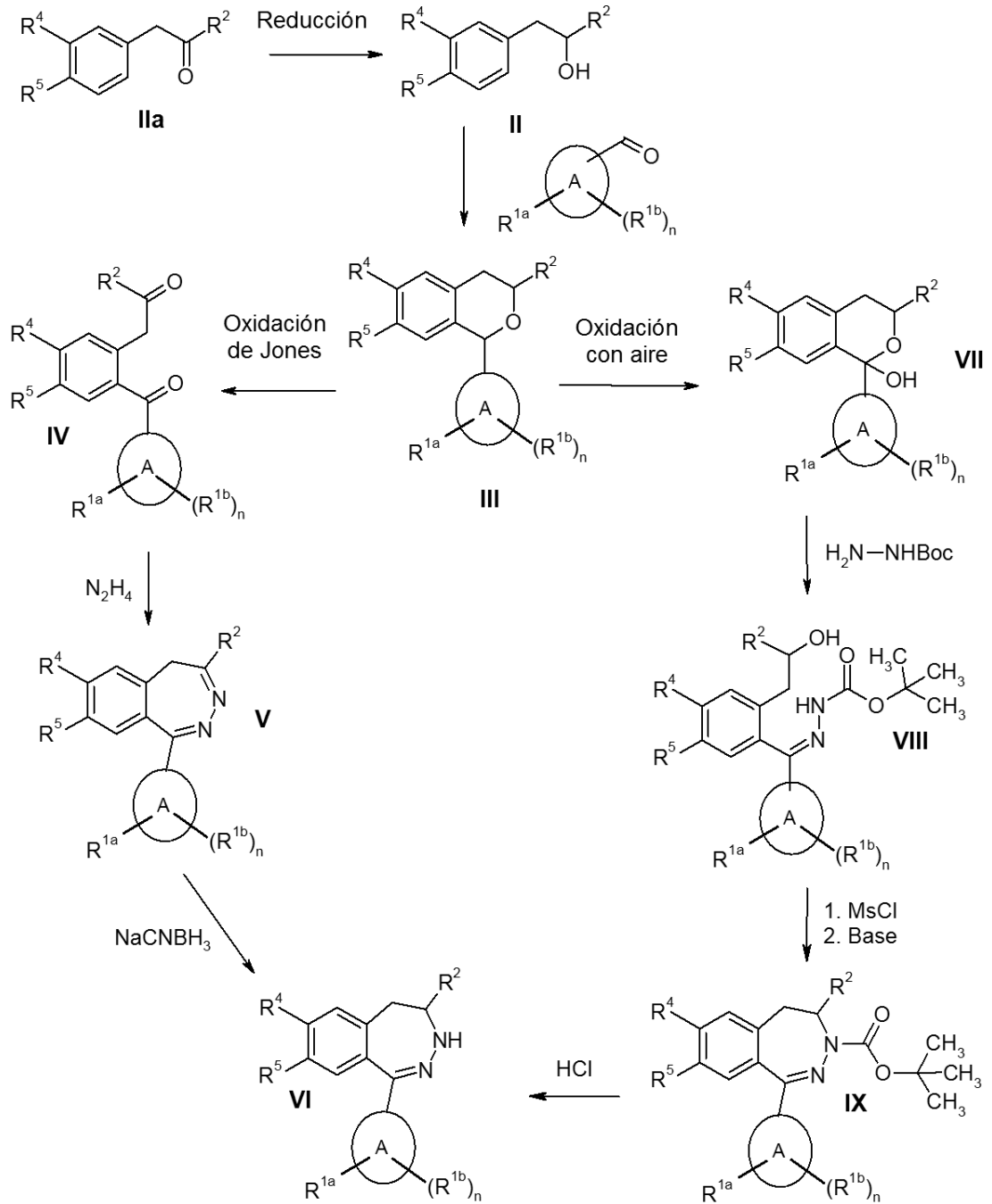
Los 1-aril-2-propanoles (II) usados pueden o bien obtenerse comercialmente o bien prepararse de una manera generalmente conocida para el experto mediante reducción de las cetonas (IIa) correspondientes, por ejemplo, mediante reducción con hidruro de litio y aluminio en THF.

Esta ruta de síntesis se sigue preferiblemente en arilpropanoles (II) sustituidos ricos en electrones (por ejemplo, con alcoxi).

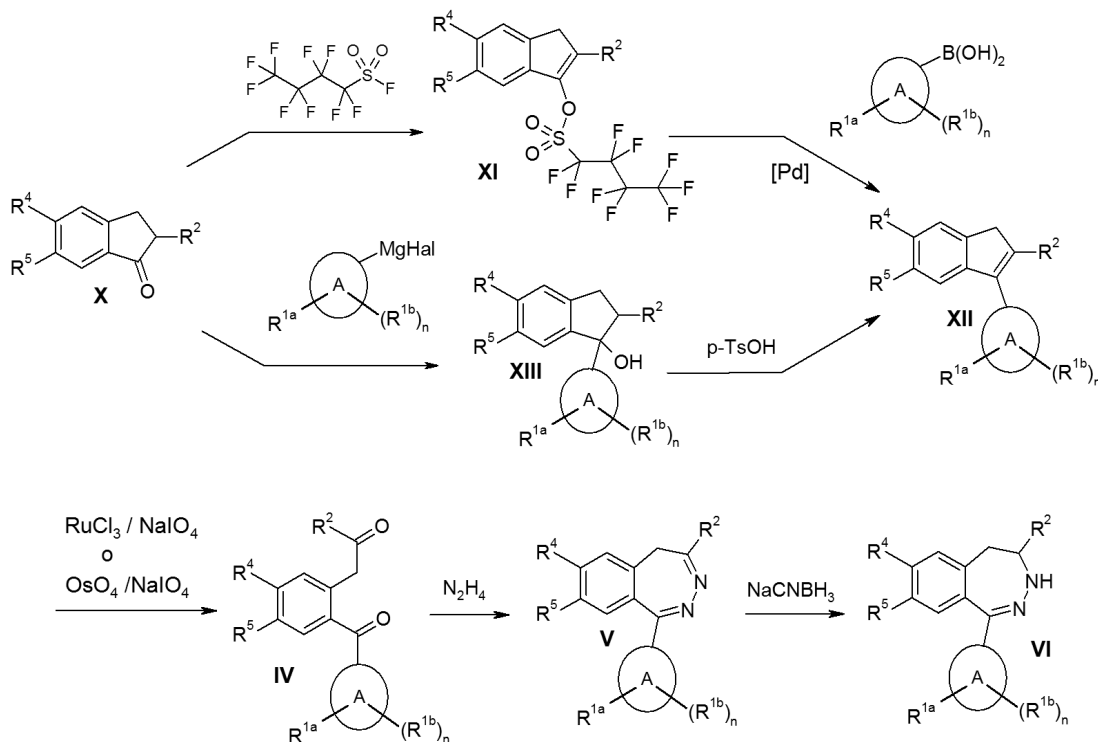
Los 3,4-dihidro-1*H*-2-benzopiranos (III) se obtienen mediante condensación de los 1-*aril*-2-propanoles (II) con aldehídos aromáticos o heteroaromáticos en condiciones ácidas. La reacción se realiza preferiblemente a temperatura elevada (aproximadamente 100 °C) en dioxano clorhídrico en presencia de cloruro de cinc anhidro. La posterior reacción de los 3,4-dihidro-1*H*-2-benzopiranos (III) puede tener lugar de distintas formas:

- 5 La apertura de anillo oxidativa mediante óxido de cromo (VI)/ácido sulfúrico proporciona la dicetona (IV) que puede ciclarse con hidrazina dando 4-metil-1-*aril*-5*H*-2,3-benzodiazepina o 4-metil-1-hetero*aril*-5*H*-2,3-benzodiazepina (V) (véase el documento US5288863). La reducción con, por ejemplo, cianoborohidruro de sodio (Synthetic Communications, 2002, 32, 527) proporciona entonces el derivado de 4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepina (VI) deseado.
- 10 La oxidación con oxígeno del aire proporciona el 1-*aril*-3,4-dihidro-1*H*-2-benzopiran-1-ol o 1-hetero*aril*-3,4-dihidro-1*H*-2-benzopiran-1-ol (VII), que puede hacerse reaccionar con disociación del agua con H₂NNHBoc dando el derivado de hidrazona (VIII) correspondiente. Este puede ciclarse mediante mesilación y posterior tratamiento con base dando el derivado de 4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepina (IX) protegido con Boc que, a su vez, puede convertirse de manera conocida en el derivado de 4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepina (VI) correspondiente mediante desprotección ácida.
- 15

Esquema 1: 4,5-Dihidro-3H-2,3-benzodiazepinas mediante 3,4-dihidro-1H-2-benzopiranos



En el Esquema 2 se describe la síntesis de 4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepinas a partir de indanonas (X).

Esquema 2: 4,5-Dihidro-3H-2,3-benzodiazepinas a partir de indanonas

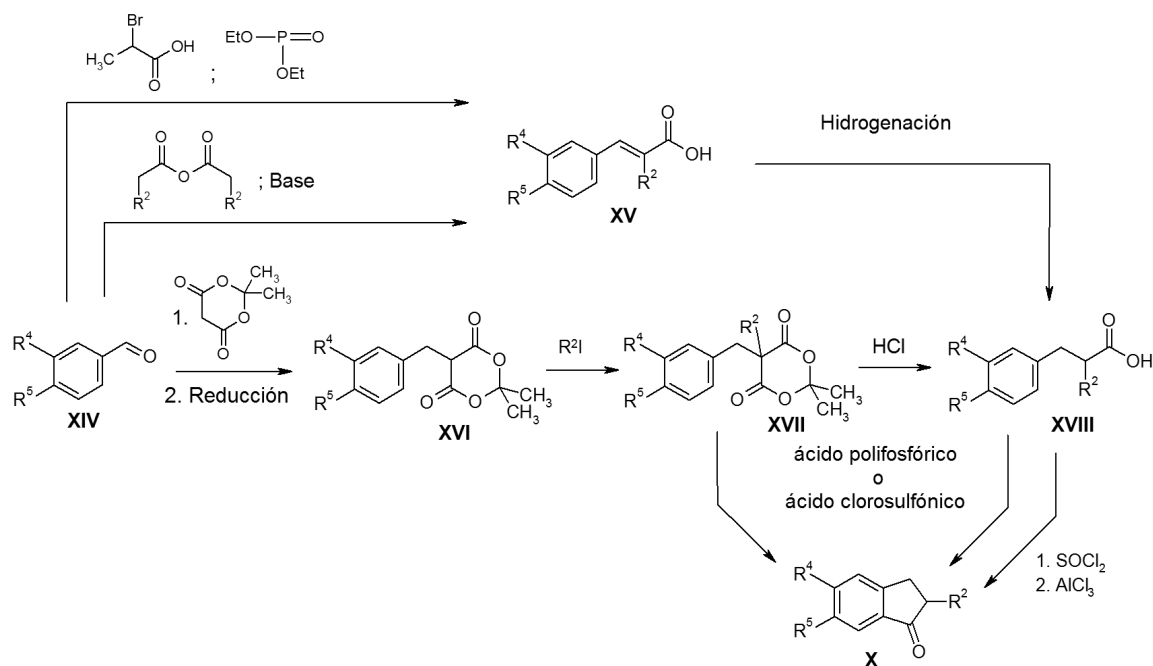
A, n, así como los restos R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^4 y R^5 en el Esquema 2 presentan los significados especificados en la fórmula general (I), pudiendo $(R^{1b})_n$ también representar equivalentemente R^{1b} y R^{1c} . La indanona (X) puede convertirse en el 3-*aril-1H*-indeno correspondiente o 3-*heteroaril-1H*-indeno (XII). Para esto pueden usarse los siguientes procedimientos:

- 5
- 10
- El derivado de indanona (X) puede convertirse, por ejemplo, de manera generalmente conocida en el nonaflato de enol (XI) correspondiente, y a continuación hacerse reaccionar mediante un acoplamiento de Suzuki catalizado por paladio con los derivados de ácido borónico correspondientes dando el indeno (XII).
 - El derivado de indanona (X) puede convertirse de manera generalmente conocida mediante la adición de reactivos organomagnesianos en los indanoles (XIII) correspondientes que forman fácilmente los indenos (XII) correspondientes mediante eliminación catalizada por ácido.

15

Los 3-*aril-1H*-indenos o 3-*heteroaril-1H*-indenos (XII) pueden convertirse en las dicetonas (IV) correspondientes mediante procedimientos oxidativos, por ejemplo, con cloruro de rutenio (III)/peróxido de sodio (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2011, 21, 2554). Éstas pueden hacerse reaccionar análogamente al Esquema 1 dando los derivados de 4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina (VI) correspondientes.

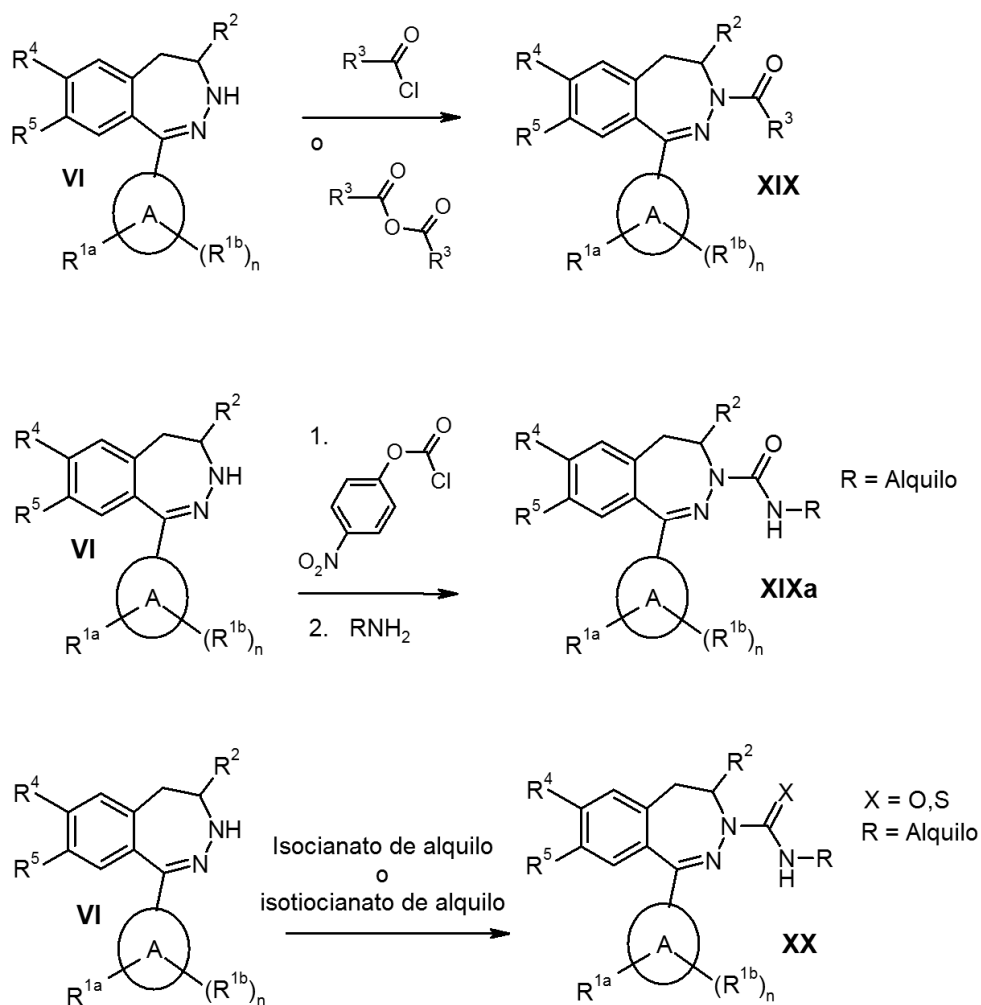
Las indanonas (X) usadas para la preparación de los ejemplos de realización pueden obtenerse o bien comercialmente o pueden prepararse, por ejemplo, como se muestra en el Esquema 3, presentando los restos R^2 , R^4 y R^5 los significados especificados en la fórmula general (I).

Esquema 3: Síntesis de indanonas

Los ácidos 2-metil-3-arilpropanoicos (XVIII) pueden prepararse a partir de los aldehídos aromáticos (XIV) correspondientes mediante procedimientos conocidos de la bibliografía, por ejemplo, mediante reacción de Perkin (Medicinal Chemistry Research, 2004, vol. 13, 660) o reacción de Wittig (Journal of Organic Chemistry, 2001, vol. 66, 3682). Estos pueden ciclarse, por ejemplo, con ácido clorosulfónico o ácido polifosfórico dando las indanonas (X) correspondientes (véase Synthesis 2009, 627 y Org. Process Res. Dev. 2011, 15, 570-580, J. Org. Chem. 2005, 70, 1316 y Bioorg. Med. Chem. Lett. 2011, 21, 2554-2558).

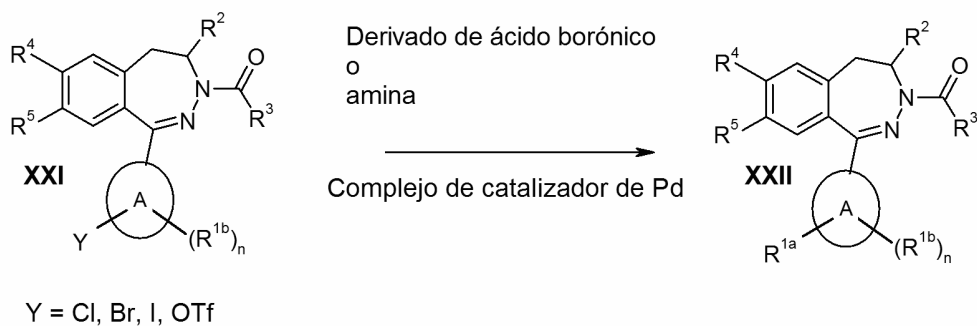
El Esquema 4 ilustra la preparación de los compuestos de ejemplo según la invención a partir de 4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepinas (VI) mediante reacciones generalmente conocidas, por ejemplo, con cloruros de ácido, anhídridos, cloroformatos o isocianatos o isotiocianatos, presentando A, n y los restos R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 los significados especificados en la fórmula general (I), pudiendo $(\text{R}^{1b})_n$ también representar equivalentemente R^{1b} y R^{1c} . Las alquileas (XIX) correspondientes también pueden obtenerse mediante reacción de un producto intermedio reactivo como, por ejemplo, carbamato de 4-nitrofenilo, con alquilaminas.

Esquema 4: Síntesis de compuestos de 4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carbonilo



R^{1a}, R⁴ y R⁵ también pueden introducirse en una etapa posterior de la síntesis, por ejemplo, como se describe en los Esquemas 5a, 5b, 5c, 6, 8, 9 y 11.

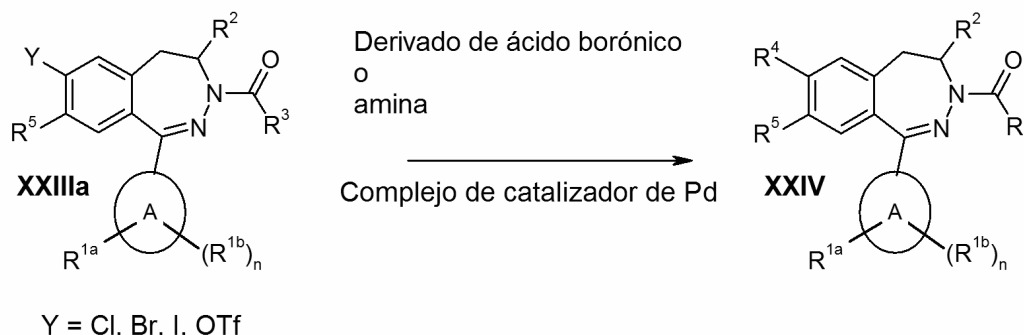
5 **Esquema 5a:**



Los restos R^{1b}, R², R³, R⁴, R⁵, así como A y n en el Esquema 5a, presentan los significados especificados en la fórmula general (I), pudiendo (R^{1b})_n también representar equivalentemente R^{1b} y R^{1c}. En el Esquema 5a R^{1a} representa, por ejemplo, un resto fenilo o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo como se define en la fórmula general (I) para R^{1a}, o representa un resto amino, especialmente representa un resto heterocíclico monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, como se define en la fórmula general (I) para R^{1a}, con la condición de que

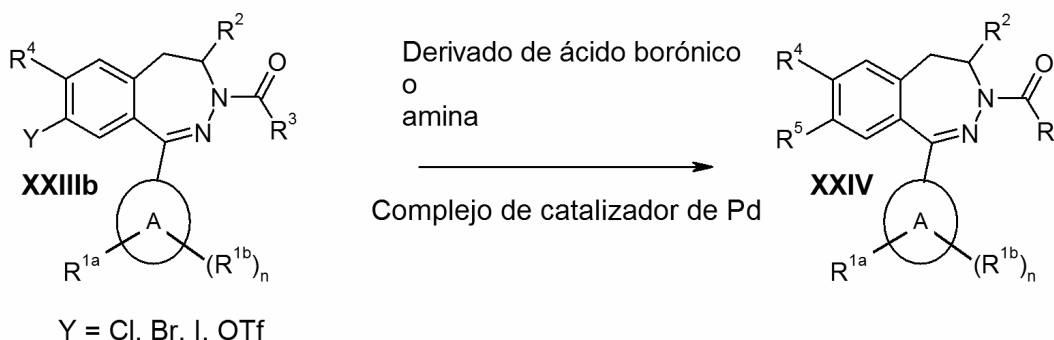
este esté unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno que se encuentra en el heterociclo.

Esquema 5b:



- 5 Los restos R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^5 , así como A y n en el Esquema 5b, presentan los significados especificados en la fórmula general (I), pudiendo $(R^{1b})_n$ también representar equivalentemente R^{1b} y R^{1c} . En el Esquema 5b, R^4 representa, por ejemplo, un resto fenilo o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo como se define en la fórmula general (I) para R^4 , o representa un resto amina, especialmente representa un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, como se define en la fórmula general (I) para R^4 , con la condición de que este esté unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno que se encuentra en el heterociclo.

10 **Esquema 5c:**

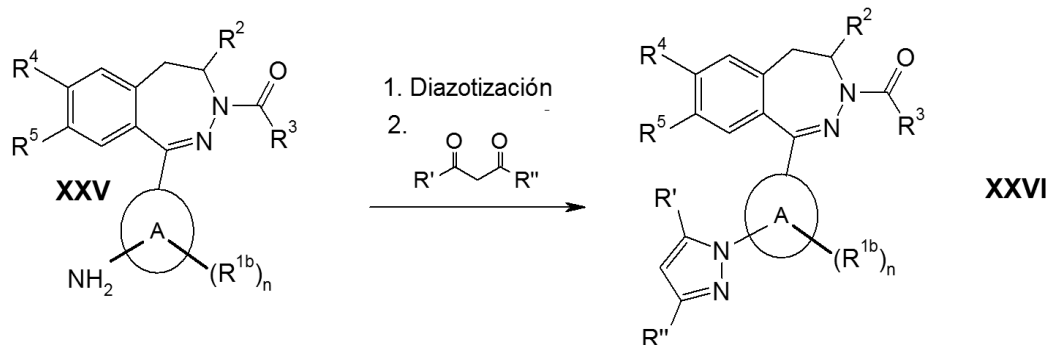


- 15 Los restos R^{1a} , R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , así como A y n en el Esquema 5c, presentan los significados especificados en la fórmula general (I), pudiendo $(R^{1b})_n$ también representar equivalentemente R^{1b} y R^{1c} . En el Esquema 5c R^5 representa, por ejemplo, un resto fenilo o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo como se define en la fórmula general (I) para R^5 , o representa un resto amina, especialmente representa un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, como se define en la fórmula general (I) para R^5 , con la condición de que este esté unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno que se encuentra en el heterociclo.

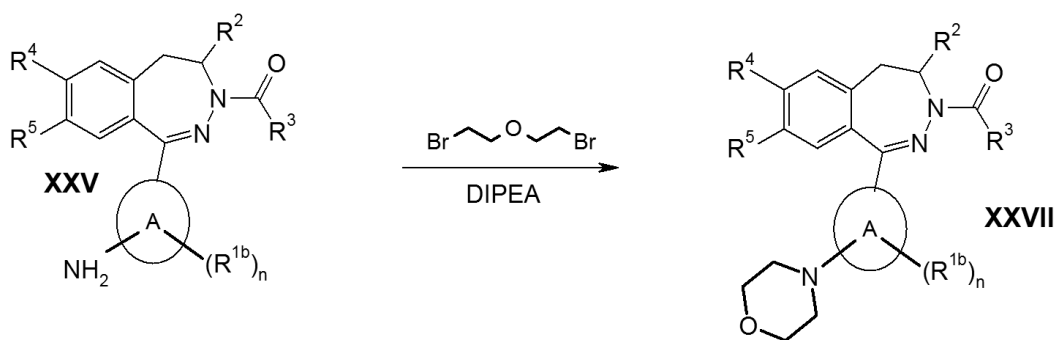
- 20 Los Esquemas 5a, 5b y 5c aclaran la preparación de ejemplos de realización que pueden prepararse mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio conocidas generalmente para el experto a partir de, por ejemplo, derivados de arilo o heteroarilo sustituidos con bromo (XXI, XXIIIa y XXIIIb) mediante reacción con los derivados de ácido borónico correspondientes (Chem. Rev. 1995, 95, 2457-2483; Angewandte Chemie, International Edition (2002), 41(22), 4176-4211) o aminas. Los productos intermedios XXI, XXIIIa y XXIIIb pueden prepararse análogamente a las rutas de síntesis mostradas.

- 25 Los derivados de ácido borónico están disponibles comercialmente o pueden prepararse de manera generalmente conocida. La preparación de los compuestos de ejemplo según la invención mediante reacción con aminas se realiza, por ejemplo, en condiciones de Buchwald-Hartwig (Journal of Organometallic Chemistry (1999), 576(1-2), 125-146).

- 30 Los derivados de pirazol (XXVI) correspondientes (véase el documento US200419045) o derivados de morfolina (XXVII) (véase el documento US2006199804) pueden prepararse como alternativa y, por ejemplo, para A = fenilo también a partir de derivados de anilina según procedimientos conocidos en la bibliografía, como se muestra en el Esquema 6.

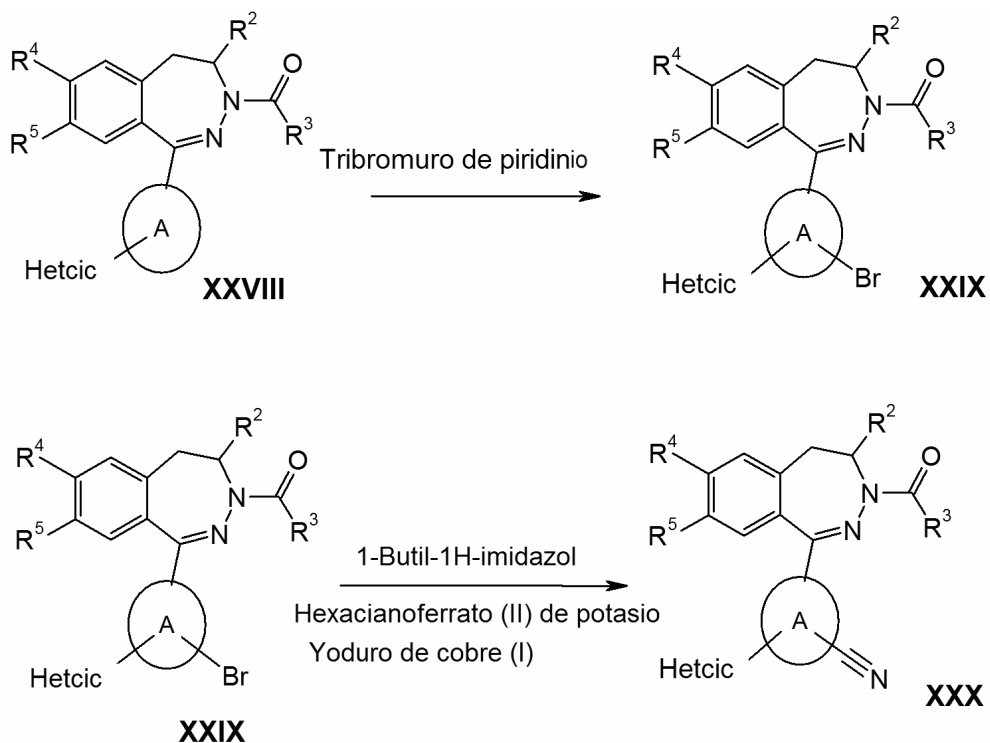
Esquema 6:

R', R'' = por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, alcoialquilo

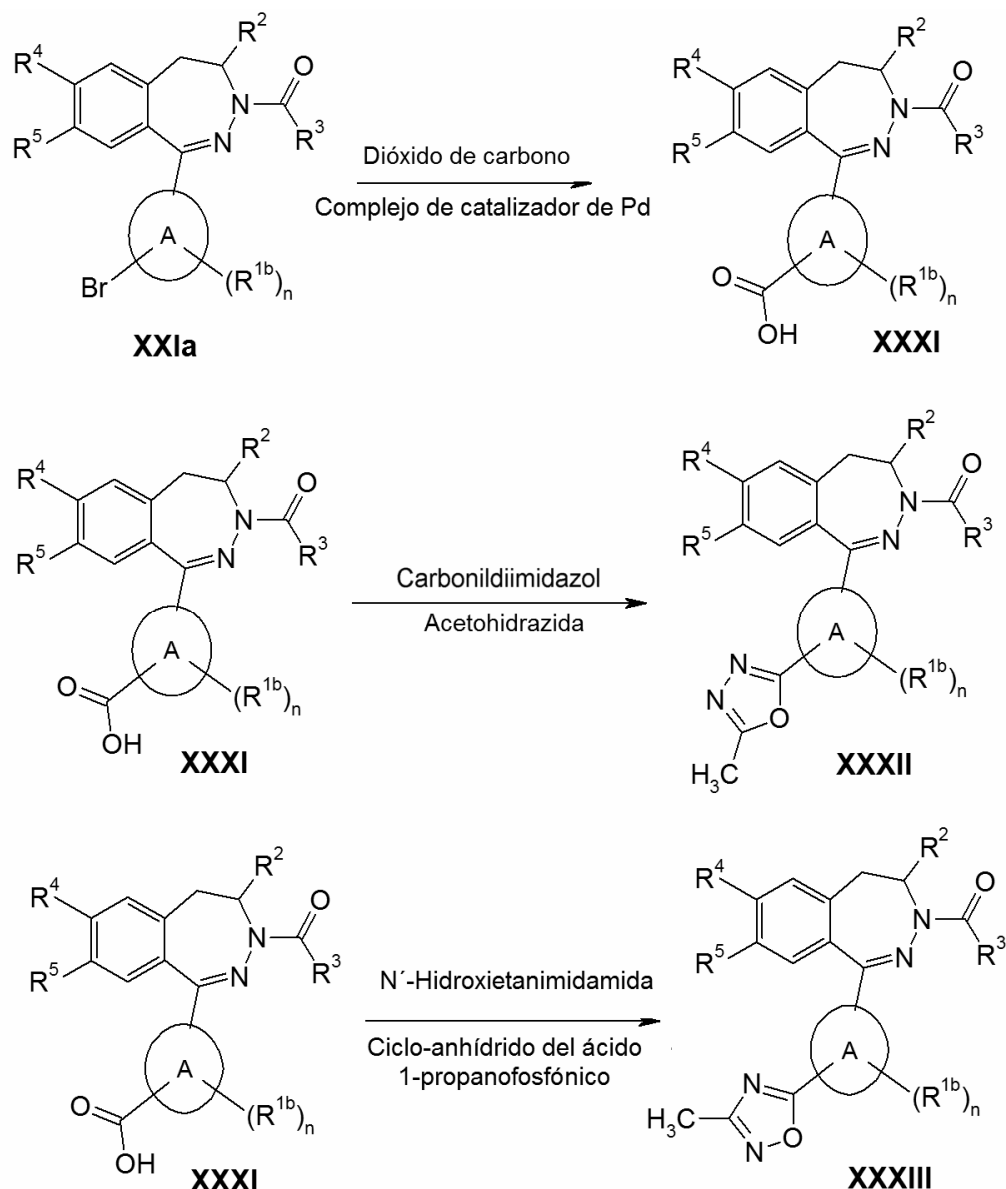


Los restos R^{1b}, R², R³, R⁴, R⁵, así como A y n en el Esquema 6, presentan los significados especificados en la fórmula general (I), pudiendo (R^{1b})_n también representar equivalentemente R^{1b} y R^{1c}. El Esquema 7 ilustra la síntesis de ejemplos de realización que pueden prepararse mediante bromaciones de compuestos de fórmula XXVIII generalmente conocidas para el experto (Synth. Commun. 1993, 23, 855). En los compuestos de fórmula XXVIII mencionados, R², R³, R⁴, R⁵, n, así como A, presentan los significados especificados en la fórmula general (I), y Hetcic representa un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, como se define en la fórmula general (I) para R^{1a}, con la condición de que este esté unido al resto de la molécula mediante un átomo de nitrógeno que se encuentra en el heterociclo. Los ejemplos de realización bromados resultantes de fórmula XXIX pueden convertirse en los compuestos de ciano correspondientes de fórmula XXX según procedimientos conocidos de la bibliografía (Advanced Synthesis and Catalysis 2011, 777; Journal of the American Chemical Society 2003, 2890; documento US 2009/62541). Los productos intermedios aquí utilizados de fórmula XXVIII pueden prepararse con los procedimientos de síntesis anteriormente descritos.

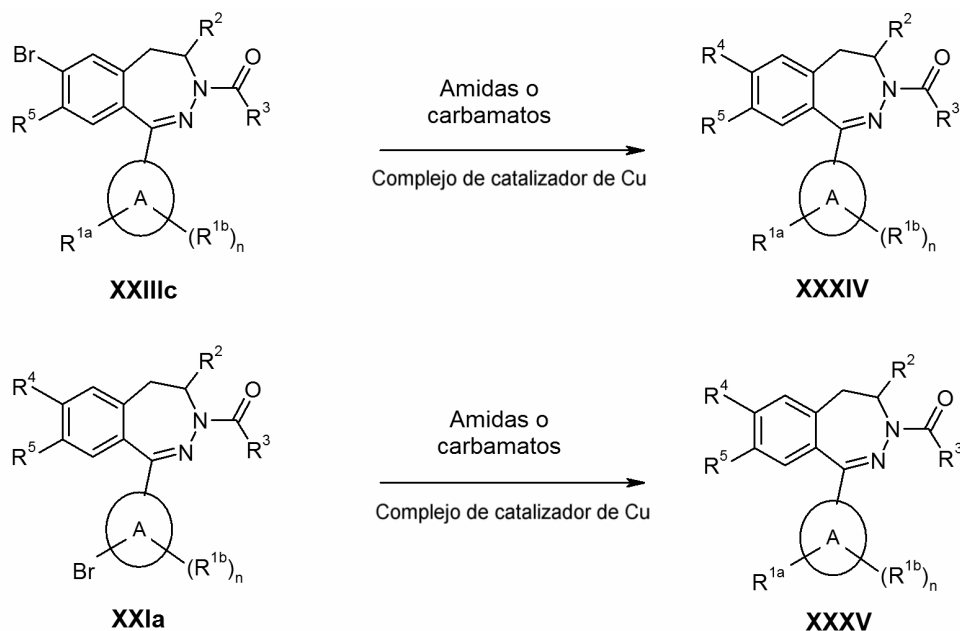
15

Esquema 7:

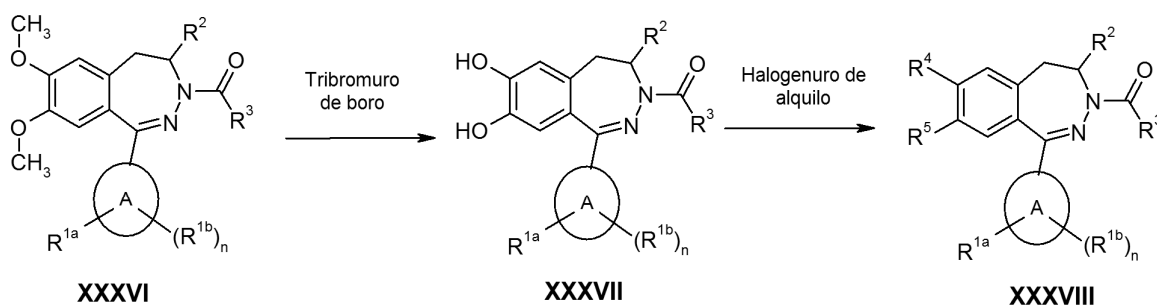
El Esquema 8 ilustra la preparación de ejemplos de realización que pueden hacerse reaccionar a partir de productos intermedios bromados de fórmula XXIa, en los que R^{1b} , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A y n presentan los significados especificados en la fórmula general (I), pudiendo $(R^{1b})_n$ también representar equivalentemente R^{1b} y R^{1c} , con procedimientos conocidos para el experto, por ejemplo, mediante reacción catalizada por paladio con dióxido de carbono (European Journal of Organic Chemistry 2000, 2253) dando derivados de ácido carboxílico de fórmula XXXI. Estos pueden convertirse a su vez a continuación en los derivados de oxadiazol correspondientes de fórmulas XXXII y XXXIII (Tetrahedron 2009, 65, 9989; Tetrahedron Letters 2006, 4827; Tetrahedron 2009, 9989) en analogía a los procedimientos conocidos de la bibliografía. Los productos intermedios aquí utilizados de fórmula XXIa pueden prepararse con los procedimientos de síntesis previamente descritos.

Esquema 8:

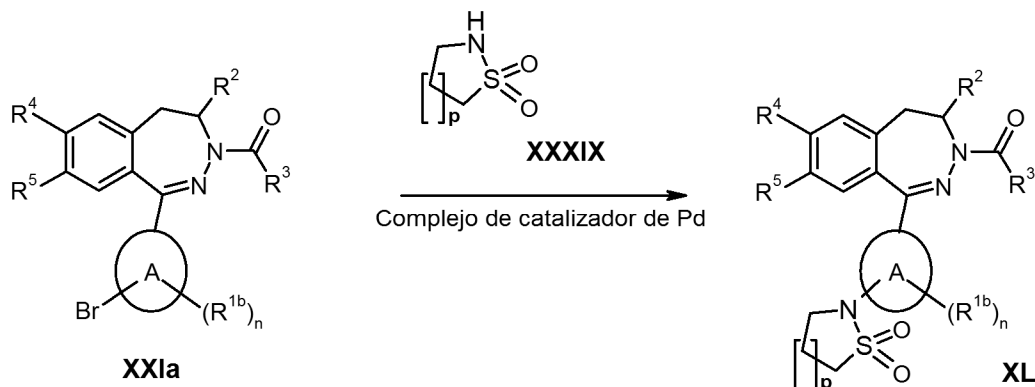
El Esquema 9 ilustra la preparación de ejemplos de realización que pueden convertirse mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por cobre generalmente conocidas para el experto (véase J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727; J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 7421) a partir de, por ejemplo, productos intermedios bromados de fórmula XXIIIc en la que R^{1a}, R^{1b}, R², R³, R⁵, A, así como n, presentan los significados especificados en la fórmula general (I), pudiendo (R^{1b})_n también representar equivalentemente R^{1b} y R^{1c}, así como compuestos de fórmula XXIa en la que R^{1b}, R², R³, R⁴, R⁵, A, así como n, presentan los significados especificados en la fórmula general (I), pudiendo (R^{1b})_n también representar equivalentemente R^{1b} y R^{1c}, mediante reacción con amidas o carbamatos en los derivados acoplados correspondientes de fórmulas XXXIV en las que R⁴ representa una carboxamida o carbamato, dado el caso cíclico, unido mediante un átomo de nitrógeno y XXXV, en las que a su vez R^{1a} representa una carboxamida o carbamato, dado el caso cíclico, unido mediante un átomo de nitrógeno. Los productos intermedios aquí utilizados de fórmulas XXIIIc y XXIa pueden prepararse con los procedimientos de síntesis previamente descritos.

Esquema 9:

El Esquema 10 ilustra la preparación de compuestos de ejemplo según la invención a partir de 4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepinas sustituidas con dimetoxi de fórmula XXXVI en las que R^{1a}, R^{1b}, R², R³, A y n presentan los significados especificados en la fórmula general (I), pudiendo (R^{1b})_n también representar equivalentemente R^{1b} y R^{1c}, mediante reacciones generalmente conocidas, por ejemplo, con tribromuro de boro (Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 2012, 2827) dando los derivados de dihidroxi correspondientes de fórmula XXXVII que, por su parte, pueden convertirse con agentes alquilantes adecuados en los derivados de éter XXXVIII correspondientes en la que R⁴ y R⁵ representan restos alcoxi dado el caso sustituidos (Journal of Medicinal Chemistry 2000, 3244). Los productos intermedios aquí utilizados de fórmula XXXVI pueden prepararse con los procedimientos de síntesis previamente descritos.

Esquema 10:

Como se muestra en el Esquema 11, a partir de productos intermedios bromados de fórmula XXIa en los que R^{1b}, R², R³, R⁴, R⁵, A y n presentan los significados especificados en la fórmula general (I), pudiendo (R^{1b})_n también representar equivalentemente R^{1b} y R^{1c}, pueden prepararse compuestos según la invención de fórmula XL mediante reacción catalizada por paladio de XXIa con sulfonamidas cíclicas con grupo NH libre de fórmula XXXIX en la que p representa el número 1, 2, 3 o 4, de manera que el ciclo tiene 5 a 8 miembros de anillo (Org. Lett. 2011, 2564).

Esquema 11:**Abreviaturas:**

| | |
|-------------------|---|
| abs. | absoluto |
| ACN | acetonitrilo |
| AF | ácido fórmico |
| Boc | <i>tert</i> -butoxicarbonilo |
| CDCl ₃ | deuterocloroformo |
| CO ₂ | dióxido de carbono |
| d | día |
| DEA | dietilamina |
| DIPEA | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina |
| DMAP | 4- <i>N,N</i> -dimetilaminopiridina |
| DMF | dimetilformamida |
| DMSO | sulfóxido de dimetilo |
| d. t. | del valor teórico |
| eq. | equivalente |
| IEN | ionización por electronebulización (en EM) |
| sat. | saturada |
| h | hora |
| HOBt | 1-hidroxi-1 <i>H</i> -benzotriazol x H ₂ O |
| HPLC | cromatografía líquida de alta presión, de alto rendimiento |
| IPA | 2-propanol |
| conc. | concentrada |
| EM-CL | espectrometría de masas acoplada a cromatografía líquida |
| min | minutos |
| EM | espectrometría de masas |
| Ms | metanosulfonilo |
| PM | peso molecular [g/mol] |
| NMP | <i>N</i> -metilpirrolidona |
| RMN | resonancia magnética nuclear |
| R _f | índice de retención (en CCF) |
| RP-HPLC | HPLC de fase inversa |
| TA | temperatura ambiente |
| R _t | tiempo de retención (en HPLC) |
| SFC | supercritical fluid chromatography (cromatografía de fluidos supercríticos) |
| TFA | ácido trifluoroacético |
| THF | tetrahidrofurano |

5 Datos de rendimiento en porcentaje (en % d. t.) están dado el caso ajustados a la pureza.

Procedimientos de EM-CL:

Procedimiento 1: instrumento: Waters Acquity LCT; columna: Phenomenex Kinetex C18, 50 mm x 2,1 mm, 2,6 μ; eluyente A: agua/0,05 % de AF, eluyente B: ACN/0,05 % de AF; gradiente: 0,0 min 98 % de A → 0,2 min: 98 % de A → 1,7 min: 10 % de A → 1,9 min: 10 % de A → 2 min: 98 % de A → 2,5 min: 98 % de A; caudal: 1,3 ml/min; temperatura de la columna: 60 °C; detección de UV: 200-400 nm.

10 **Procedimiento 2:** instrumento: Waters Acquity Platform ZQ4000; columna: Waters BEHC 18, 50 mm x 2,1 mm, 1,7 μ; eluyente A: agua/0,05 % de AF, eluyente B: ACN/0,05 % de AF; gradiente: 0,0 min 98 % de A → 0,2 min:

98 % de A → 1,7 min: 10 % de A → 1,9 min: 10 % de A → 2 min: 98 % de A → 2,5 min: 98 % de A; caudal: 1,3 ml/min; temperatura de la columna: 60 °C; detección de UV: 200-400 nm.

5 Procedimiento 3: UPLC-SQD-HCOOH; instrumento: Waters Acquity UPLC-MS SQD; columna: Acquity UPLC BEH C18 1,7 50 x 2,1 mm; eluyente A: agua + 0,1 % en vol. de ácido fórmico (99 %), eluyente B: acetonitrilo; gradiente: 0-1,6 min 1-99 % de B, 1,6-2,0 min 99 % de B; caudal 0,8 ml/min; temperatura: 60 °C; inyección: 2 µl; barrido de DAD: 210-400 nm.

10 Procedimiento 4: instrumento de EM: Waters ZQ; Instrumento HPLC: Waters Acquity; columna: Acquity BEH C18 (Waters), 50 mm x 2,1 mm, 1,7 µm; eluyente A: agua + 0,1 % de ácido fórmico, eluyente B: acetonitrilo (Lichrosolv Merck); gradiente: 0,0 min 99 % de A - 1,6 min 1 % de A - 1,8 min 1 % de A - 1,81 min 99 % de A - 2,0 min 99 % de A; horno: 60 °C; caudal 0,800 ml/min; detección de UV PDA 210-400 nm. (Procedimiento de AMC)

15 Procedimiento 5: instrumento: Agilent 1290-Platform, IEN-TOF 6224; columna: Waters BEH C18, 50 mm x 2,1 mm, 1,7 µ; eluyente A: agua/0,05 % de AF, eluyente B: ACN/0,05 % de AF; gradiente: 0,0 min 98 % de A, a 1,7 min lineal hasta el 10 % de A, hasta 2,0 min: 10 % de A, caudal: 1,2 ml/min; temperatura de la columna: 60 °C; detección de UV: 200-400 nm.

Procedimientos de HPLC analítica:

20 Procedimiento A: sistema: Waters Alliance 2695, DAD 996, ESA Corona; columna: Chiralpak IC 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: hexano / 2-propanol 80:20 (v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 254 nm.

Procedimiento B: sistema: Waters Alliance 2695, DAD 996; columna: Chiralpak ID 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente hexano / 2-propanol 70:30 (v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 280 nm.

Procedimiento C: sistema: Waters Alliance 2695, DAD 996; columna: Chiralpak IC 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: hexano / etanol 70:30 (v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 254 nm.

25 Procedimiento Ca: sistema: Waters Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; columna: Chiralpak IC 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: hexano / etanol 70:30 (v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 280 nm.

Procedimiento D: sistema: Agilent 1260 AS, MWD, módulo Aurora SFC; columna: Chiralpak IA 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: CO₂ / etanol + 0,2 % en vol. de dietilamina 90/10; caudal: 4,0 ml/min; presión (salida): 120 bar (12 MPa); temperatura de la columna: 37,5 °C; detección: DAD 254 nm.

30 Procedimiento Da: sistema: Agilent 1260 AS, MWD, módulo Aurora SFC; columna: Chiralpak IA 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: CO₂ / metanol 97/3; caudal: 4,0 ml/min; presión (salida): 100 bar (10 MPa); temperatura de la columna: 37,5 °C; detección: DAD 254 nm.

35 Procedimiento E: sistema: Waters Alliance 2695, DAD 996, ESA Corona; columna: Chiralpak IC 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: etanol / metanol 50:50 (v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 254 nm.

Procedimiento Ea: sistema: Waters Alliance 2695, DAD 996, ESA Corona; columna: Chiralpak IC 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: etanol / metanol/ DEA 50:50:0,1 (v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 254 nm.

40 Procedimiento F: sistema: Agilent 1260 AS, MWD, módulo Aurora SFC; columna: Chiralpak IC 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: CO₂ / 2-propanol + 0,2 % en vol. de dietilamina 90/10; caudal: 4,0 ml/min; presión (salida): 100 bar (10 MPa); temperatura de la columna: 37,5 °C; detección: DAD 254 nm.

Procedimiento Fa: sistema: Agilent 1260 AS, MWD, módulo Aurora SFC; columna: Chiralpak IC 5 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: CO₂ / etanol 6/4; caudal: 4,0 ml/min; presión (salida): 100 bar (10 MPa); temperatura de la columna: 37,5 °C; detección: DAD 254 nm.

45 Procedimiento G: sistema: Waters Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; columna: Chiralpak ID 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v) + 0,1 % de DEA; caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 254 nm.

50 Procedimiento H: sistema: Agilent: 1260 AS, MWD, módulo Aurora SFC; columna: Chiralpak IA 5 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: CO₂ / metanol 9:1; caudal: 4,0 ml/min; presión (salida): 100 bar (10 MPa); temperatura de la columna: 37,5 °C; detección: DAD 254 nm.

Procedimiento J: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; columna: Chiralpak IC 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: etanol / metanol / dietilamina 50:50:0,1 (v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25

ES 2 628 005 T3

°C; detección: DAD 254 nm.

Procedimiento L: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996; columna: Chiralpak ID-3 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: hexano/IPA 70:30 (v/v) + 0,1 % de DEA; caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 280 nm.

5 Procedimiento M: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; columna: Chiralpak IC 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: hexano / etanol / dietilamina 80:20:0,1 (v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 254 nm.

10 Procedimiento N: sistema: Agilent: 1260 AS, MWD, módulo Aurora SFC; columna: Chiralpak IA 5 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: CO₂ / 2-propanol 75:25; caudal: 4,0 ml/min; presión (salida): 100 bar (10 MPa); temperatura de la columna: 37,5 °C; detección: DAD 254 nm.

Procedimiento O: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996; columna: Chiralpak ID 5 µm 150 x 4,6 mm; eluyente: hexano / 2-propanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 280 nm.

15 Procedimiento P: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; columna: Chiralpak IC 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: metanol 100 (v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 280 nm.

Procedimiento Q: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; columna: Chiralpak IC 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: hexano / etanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 254 nm.

20 Procedimiento R: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; columna: Chiralpak IA 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 254 nm.

Procedimiento Ra: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; columna: Chiralpak IA 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: hexano / 2-propanol / DEA 70:30:0,1 (v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 254 nm.

25 Procedimiento S: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996; columna: Chiralpak ID 5 µm 150 x 4,6 mm; eluyente: hexano / etanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 254 nm.

Procedimiento T: sistema: SFC01; columna: Chiralpak AZ-H 5 µm 250 x 4,6 mm; eluyente: CO₂ / 2-propanol 70:30; caudal: 3,0 ml/min; detección: DAD 254 nm.

30 Procedimiento U: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996; ESA: Corona; columna: Chiralpak ID 5 µm 150 x 4,6 mm; eluyente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 280 nm.

35 Procedimiento Ua: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996; ESA: Corona; columna: Chiralpak ID 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v) + 0,1 de DEA; caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 254 nm.

Procedimiento K: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; columna: Chiralpak IA 5 µm 150 x 4,6 mm; eluyente: hexano / etanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 254 nm.

40 Procedimiento K1: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; columna: Chiralpak IC 5 µm 150 x 4,6 mm; eluyente: hexano / etanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 280 nm.

Procedimiento W: sistema: Agilent: 1260 AS, MWD, módulo Aurora SFC; columna: Chiralpak IC 5 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: CO₂ / etanol 75/25; caudal: 4,0 ml/min; presión (salida): 150 bar (15 MPa); temperatura de la columna: 40 °C; detección: DAD 254 nm.

45 Procedimiento V: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996; ESA: Corona; columna: Chiralpak ID 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: hexano / etanol/ dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 280 nm.

Procedimiento Y: sistema: Agilent: 1260 AS, MWD, módulo Aurora SFC; columna: Chiralpak ID 5 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: CO₂/ etanol 70/30; caudal: 4,0 ml/min; presión (salida): 100 bar (10 MPa);

50 Procedimiento Y1: sistema: Agilent: 1260 AS, MWD, módulo Aurora SFC; columna: Chiralpak ID 3 µm 100 x 4,6 mm; eluyente: CO₂ / 2-propanol 6/4; caudal: 4,0 ml/min; presión (salida): 100 bar (10 MPa); detección: DAD 254

nm.

Procedimiento L1: sistema: Waters: Alliance 2695, DAD 996, ESA: Corona; columna: Chiralpak IA 5 µm 150 x 4,6 mm; eluyente: acetonitrilo / MTBE 70:30 (v/v) +0,1 % de DEA; caudal: 1,0 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: DAD 254 nm.

5 **Procedimientos de HPLC preparativa:**

Procedimiento I: sistema: Agilent Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IC 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: hexano / 2-propanol 80:20 (v/v); caudal: 60 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: UV 254 nm.

10 Procedimiento II: sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IA 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: CO₂ / etanol + 0,5 % en vol. de dietilamina 80/20; caudal: 80 ml/min; presión (salida): 150 bar (15 MPa); temperatura de la columna: 40 °C; detección: UV 254 nm.

Procedimiento III: sistema: bomba de Dionex P 580, manipulador de líquidos Gilson 215, detector de UV de Knauer K-2501; columna: Chiralpak IC 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: hexano / etanol 70:30 (v/v); caudal: 50 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: UV 254 nm.

15 Procedimiento IIIa: sistema: bomba de Dionex P 580, manipulador de líquidos Gilson 215, detector de UV de Knauer K-2501; columna: Chiralpak IC 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: hexano / etanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 50 ml/min; temperatura de la columna: 25 °C; detección: UV 280 nm.

20 Procedimiento IV: sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IC 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: CO₂ / 2-propanol + 0,2 % en vol. de dietilamina 90/10; caudal: 80 ml/min; presión (salida): 150 bar (15 MPa); temperatura de la columna: 40 °C; detección: UV 254 nm.

Procedimiento IVa: sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IC 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: CO₂ / etanol 6/4; caudal: 60 ml/min; presión (salida): 100 bar (10 MPa); temperatura de la columna: 37 °C; detección: UV 254 nm.

25 Procedimiento V: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v) + 0,1 % de DEA; caudal: 23,5 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 254 nm.

Procedimiento Va: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: hexano / 2-propanol 70:30 (v/v) +0,1 % de DEA; caudal: 50 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 254 nm.

30 Procedimiento VI: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IC 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: etanol / metanol / dietilamina 50:50:0,1 (v/v/v); caudal: 20 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 254 nm.

35 Procedimiento VIa: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IC 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: etanol / metanol / dietilamina 50:50:0,1 (v/v/v); caudal: 35 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 254 nm.

Procedimiento VII: sistema: Dionex: bomba P 580, Gilson: manipulador de líquidos 215, Knauer: detector de UV K-2501; columna: Chiralpak IC 5 µm 250 x 30 mm; eluyente: etanol / metanol / dietilamina 50:50:0,1 (v/v/v); caudal: 40 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 254 nm.

40 Procedimiento VIII: sistema: Sepiatec: Prep SFC 100; columna: Chiralpak IA 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: CO₂ / metanol 8:2; caudal: 80 ml/min; presión (salida): 150 bar (15 MPa); temperatura: 40 °C; detección: UV 254 nm.

Procedimiento VIIIa: sistema: Sepiatec: Prep SFC 100; columna: Chiralpak IA 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: CO₂ / metanol 97:3; caudal: 80 ml/min; presión (salida): 100 bar (10 MPa); temperatura: 40 °C; detección: UV 254 nm.

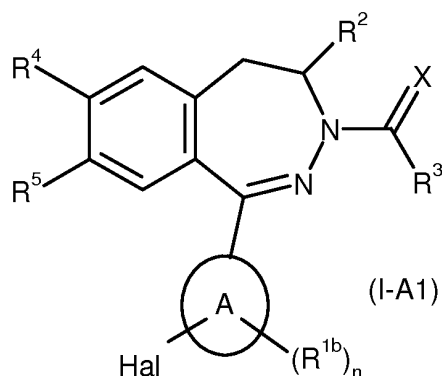
Procedimiento XI: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IC 5 µm 250 x 20 mm; eluyente: metanol 100 (v); caudal: 50 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 280 nm.

45 Procedimiento XII: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IC 5 µm 250 x 20 mm N.º 007; eluyente: hexano / etanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 25 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 254 nm.

50 Procedimiento XIIa: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IC 5 µm 250 x 30 mm N.º: 009; eluyente: hexano / etanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 50 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 254 nm.

- Procedimiento XIII: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA 5 μm 250 x 30 mm N.º: 010; eluyente: hexano / 2-propanol 70/30 (v/v); caudal: 40 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 254 nm.
- 5 Procedimiento XIV: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA 5 μm 250 x 20 mm N.º: 008; eluyente: hexano / etanol / dietilamina 70:30:0,1 (v/v/v); caudal: 30 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 254 nm.
- Procedimiento XV: sistema: Sepiatec: Prep SFC 100; columna: Chiralpak IA 5 μm 250 x 20 mm; eluyente: CO_2 / metanol 9:1; caudal: 60 ml/min; presión (salida): 150 bar (15 MPa); temperatura: 40 °C; detección: UV 254 nm.
- 10 Procedimiento XVI: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA 5 μm 250 x 20 mm N.º: 006; eluyente: hexano / etanol 70/30 (v/v); caudal: 30 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 280 nm.
- Procedimiento XVIa: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IC 5 μm 250 x 20 mm N.º: 021; eluyente: hexano / etanol 70/30 (v/v); caudal: 50 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 280 nm.
- 15 Procedimiento XVII: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA 5 μm 250 x 20 mm N.º: 001; eluyente: hexano / etanol 70/30 (v/v) + 0,1 % de dietilamina; caudal: 20 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 254 nm.
- Procedimiento XVIII: sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak IC 5 μm 250 x 20 mm; eluyente: CO_2 / etanol 75/25; caudal: 80 ml/min; presión (salida): 150 bar (15 MPa); temperatura de la columna: 40 °C; detección: UV 254 nm.
- 20 Procedimiento XIX: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID 5 μm 250 x 30 mm N.º: 018; eluyente: hexano / etanol 70/30 (v/v) + 0,1 % de dietilamina; caudal: 50 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 280 nm.
- Procedimiento XX: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA 5 μm 250 x 20 mm N.º: 003; eluyente: hexano / 2-propanol 70/30 (v/v) + 0,1 % de dietilamina; caudal: 25 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 280 nm.
- 25 Procedimiento XXa: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA 5 μm 250 x 20 mm N.º: 014; eluyente: acetonitrilo / MTBE 90/10 (v/v) + 0,1 % de dietilamina; caudal: 30 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 254 nm.
- 30 Procedimiento XXb: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak IA 5 μm 250 x 20 mm N.º: 007; eluyente: hexano / 2-propanol 70/30 (v/v) + 0,1 % de dietilamina; caudal: 20 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 254 nm.
- Procedimiento XXI: sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak ID 5 μm 250 x 20 mm; eluyente: CO_2 / etanol 78/22; caudal: 60 ml/min; presión (salida): 150 bar (15 MPa); temperatura de la columna: 40 °C; detección: UV 254 nm.
- 35 Procedimiento XXIa: sistema: Sepiatec Prep SFC100; columna: Chiralpak ID 5 μm 250 x 20 mm; eluyente: CO_2 / 2-propanol 6/4; caudal: 80 ml/min; presión (salida): 150 bar (15 MPa); temperatura de la columna: 40 °C; detección: UV 254 nm.
- 40 Procedimiento XXII: sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep, DLA, MWD, Prep FC; columna: Chiralpak ID 5 μm 250 x 20 mm N.º: 003; eluyente: hexano / 2-propanol 70/30 (v/v); caudal: 30 ml/min; temperatura: TA; detección: UV 280 nm.

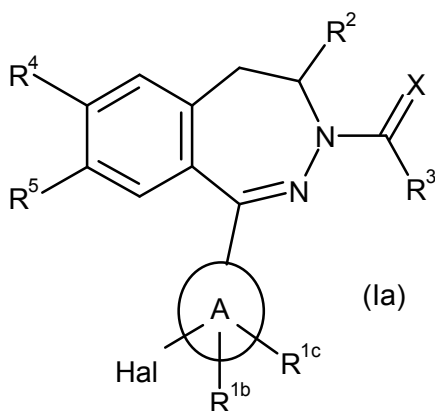
Los siguientes ejemplos describen la preparación de los compuestos intermedios que se usan preferiblemente para la preparación de los compuestos según la invención. Por tanto, también son objeto de la presente invención compuestos intermedios de fórmula general (I-A1)



en la que X, A, R^{1b}, R², R³, R⁴, R⁵ y n tienen los significados especificados en la fórmula general (I), y representando Hal flúor, cloro o bromo, y pudiendo (R^{1b})_n también representar equivalentemente R^{1b} y R^{1c}, que pueden usarse preferiblemente para la preparación de los compuestos de fórmula general I.

5 Hal representa preferiblemente cloro o bromo.

Por tanto, son objeto de la presente invención además compuestos intermedios de fórmula general (Ia)



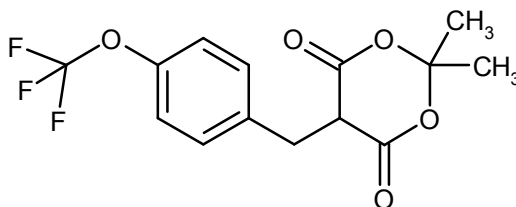
en la que X, A, R^{1b}, R^{1c}, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados especificados en la fórmula general (I), y Hal representa flúor, cloro o bromo, y que pueden usarse preferiblemente para la preparación de los compuestos de fórmula general (I).

10 Hal representa preferiblemente cloro o bromo.

Preparación de los compuestos intermedios

Ejemplo 1A

2,2-Dimetil-5-[4-(trifluorometoxi)encil]-1,3-dioxano-4,6-diona



15 Se disolvieron 25,4 g (134 mmoles) de 4-(trifluorometoxi)benzaldehído (CAS [659-28-9]), 19,3 g (134 mmoles) de ácido de Meldrum (2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona, CAS [2033-24-1]) y 1,93 g (13,4 mmoles) de acetato de piperidinio (CAS [4540-33-4]) en 500 ml de etanol y se agitaron durante 30 min a TA. La solución de reacción se enfrió a 0 °C mediante un baño de hielo y se agitó durante otros 10 min. Se incorporaron 12,6 g (200 mmoles) de cianoborohidruro de sodio en porciones, luego se dejó que alcanzara TA y se agitó durante otras 1,5 h. Luego se añadieron cuidadosamente 250 ml de ácido clorhídrico 2 M y se dejó en agitación hasta que terminó completamente el desprendimiento de gases (aproximadamente 30 min). El etanol se eliminó en el evaporador rotatorio, el residuo se recogió en ácido clorhídrico 2 M y se extrajo varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 32,7 g (41 % d. t.) de producto en bruto en forma de un sólido blanco, que se hizo reaccionar más adelante sin más purificación.

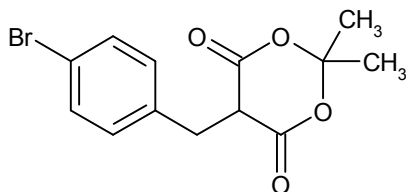
20

25

EM-CL (procedimiento 1): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 319$ (M+H)⁺

Ejemplo 2A

5-(4-Bromobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

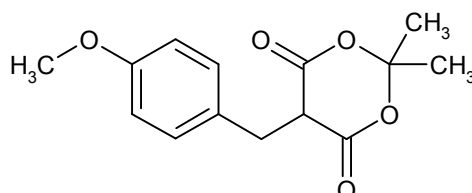


- 5 El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 1A a partir de 25,0 g (135 mmoles) de 4-bromobenzaldehído, 19,4 g (135 mmoles) de ácido de Meldrum, 1,95 g (13,5 mmoles) de acetato de piperidinio y 12,7 g (202 mmoles) de cianoborohidruro de sodio. Se obtuvieron 27,1 g (64 % d. t.) del producto deseado, que se hizo reaccionar más adelante en bruto.

EM-CL (procedimiento 2): $R_t = 1,23$ min; $m/z = 313, 315$ (patrón isotópico de Br, M+H)⁺

10 Ejemplo 3A

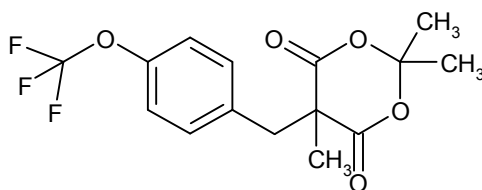
5-(4-Metoxibencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



- 15 Se dispusieron 30,0 g (220 mmoles) de 4-metoxibenzaldehído con 500 ml de agua y en su interior se suspendieron 33,3 g (231 mmoles) de ácido de Meldrum. La mezcla se agitó mecánicamente durante 2 h a una temperatura interna de 75 °C. A este respecto, a partir de la emulsión amarillenta se formó una suspensión amarilla. Después de enfriarse, la mezcla de reacción se extrajo con diclorometano y se secó con sulfato de magnesio. Esta solución de diclorometano del producto intermedio 5-(4-metoxibenciliden)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,78$ (s, 6H), 3,90 (s, 3H), 6,98 (d, 2H), 8,23 (d, 2H), 8,37 (s, 1H)) se procesó directamente más adelante. La solución (800 ml) se enfrió a -3 °C y se añadieron 110 ml de ácido acético. Luego se incorporaron 20,8 g (155 mmoles) de borohidruro de sodio en el transcurso de 60 min en porciones (temperatura máx. 2 °C). La suspensión formada se agitó durante 15 min a TA. La mezcla de reacción se inactivó mediante la cuidadosa adición de 300 ml de agua gota a gota y se agitó durante aproximadamente 30 min a TA. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución de hidrogenocarbonato de sodio y agua y se secó con sulfato de magnesio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 46,60 g (80 % d. t.) del producto deseado en forma de un aceite amarillento, que cristalizó en un sólido amarillo pálido y no requirió más purificación. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,48$ (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 3,44 (d, 2H), 3,72 (t, 1H), 3,77 (s, 3H), 6,82 (d, 2H), 7,24 (d, 2H).

Ejemplo 4A

2,2,5-Trimetil-5-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3-dioxano-4,6-diona

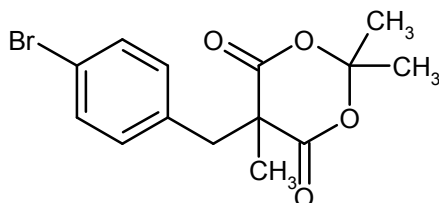


- 30 Se dispusieron 32,7 g (103 mmoles) de 2,2-dimetil-5-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3-dioxano-4,6-diona (Ejemplo 1A) y 21,3 g (154 mmoles) de carbonato potásico a TA en 400 ml de DMF y lentamente se añadieron gota a gota 72,9 g (514 mmoles, 32,0 ml) de yodometano. La mezcla se agitó vigorosamente durante 1,5 h a TA y luego se añadió sobre agua. Se extrajo 3x con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio y el producto en bruto (32,5 g de aceite incoloro) se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 20,0 g (55 % d. t.) del producto deseado en forma de un aceite incoloro.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 0,99 (s, 3H), 1,57 (s, 3H), 1,63 (s, 3H), 3,22 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,31 (d, 2H).

Ejemplo 5A

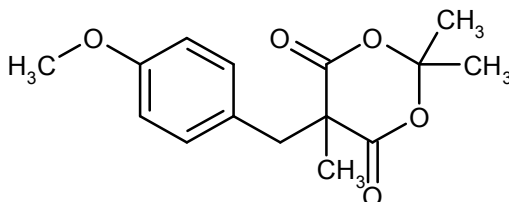
5-(4-Bromobencil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



- 5 El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 4A a partir de 7,37 g (23,5 mmoles) de 5-(4-bromobencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Ejemplo 2A), 16,7 g (118 mmoles) de yodometano y 4,88 g (35,3 mmoles) de carbonato potásico. Se obtuvieron 8 g de producto en bruto, que se hizo reaccionar directamente más adelante. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,06 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 3,28 (s, 2H), 7,05 (d, 2H), 7,40 (s, 2H).

Ejemplo 6A

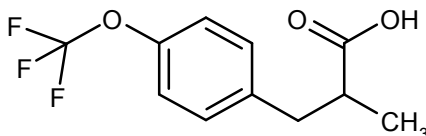
10 5-(4-Metoxibencil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-4,6-diona



- 15 Se dispusieron 548 g (2,08 moles) de 5-(4-metoxibencil)-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Ejemplo 3A) en 3000 ml de sulfóxido de dimetilo y a TA se añadieron gota a gota con agitación 295 g (2,08 moles) de yodometano. Con ayuda de un baño de hielo, la solución se enfrió a aproximadamente 15 °C de temperatura interna y se añadieron gota a gota 231 g (2,28 moles) de trietilamina en el plazo de 30 min (temperatura interna 15-22 °C). Se agitó durante 30 min en baño de hielo y durante 3 h a TA. La mezcla se añadió a una solución diluida de cloruro de sodio (2 porciones con cada una 12 l de agua y cada una 500 g de cloruro de sodio) y se extrajo con metil-*tert*-butil éter. Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución semisaturada de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de magnesio. Los disolventes se eliminaron, se obtuvieron 497 g (86 % d. t.) del producto deseado como sólidos tipo cera amarillos. Fue posible otra purificación por cristalización (hexano/isopropanol) o cromatográficamente.
- 20 RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,98 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 3,27 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 6,79 (d, 2H), 7,09 (s, 2H).

Ejemplo 7A

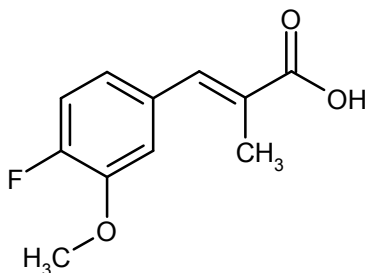
Ácido 2-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico



- 25 19,0 g (57,2 mmoles) de 2,2,5-trimetil-5-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1,3-dioxano-4,6-diona (Ejemplo 4A) se recogieron en 90 ml de dioxano y 35 ml de ácido clorhídrico acuoso conc. y se calentaron durante 2 h a reflujo a 125 °C. Se dejó enfriar la mezcla y se eliminaron los disolventes en el evaporador rotatorio. El residuo (19,5 g de resina incolora) se calentó durante 1 h a 200 °C. El producto en bruto obtenido se hizo reaccionar más adelante sin más purificación.
- 30 EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,21 min; m/z [ES-] = 247 (M-H)⁻
RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,12 (s, 3H), 3,06 (s, 2H), 7,21 – 7,27 (m, 4H).

Ejemplo 8A

Ácido 3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilprop-2-enoico



5 2,18 g (14,1 mmoles) de 4-fluoro-3-metoxibenzaldehído (CAS [128495-46-5]), 2,45 g (14,1 mmoles) de propionato de sodio (CAS [137-40-6]) y 1,84 g (14,1 mmoles) de anhídrido de ácido propiónico (CAS [123-62-6]) se agitaron juntos durante 3 h a 150 °C. La suspensión inicialmente blanca se convirtió a este respecto en una solución clara. La mezcla se enfrió, se diluyó con solución de sosa cáustica 2 M y se extrajo mediante agitación 2x con éter dietílico. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 6 M (pH aproximadamente 5) y se extrajo 3x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio y los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 1,70 g (51 % d. t.) del producto en forma de un sólido amarillo, que se hizo reaccionar más adelante sin más purificación.

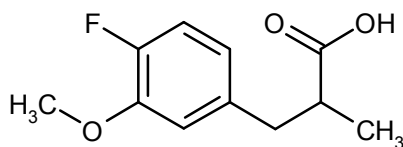
10 EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,06$ min; m/z [ES⁻] = 209 (M-H)⁻
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2,01$ (d, 3H), 3,85 (s, 3H), 7,00 – 7,03 (m, 1H), 7,19 – 7,25 (m, 2H), 7,51 (s, 1H).

15 El siguiente compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 8A a partir del aldehído correspondiente:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|--|
| 9A | | Ácido 3-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-metilprop-2-enoico | RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): $\delta = 1,98$ (d, 3H), 7,51 – 7,59 (m, 3H), 7,75 (d, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,32$ min; m/z [ES ⁻] = 279/281 (M-H, isótopos de Cl) ⁻ |

Ejemplo 10A

Ácido 3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilpropanoico



20 Se hidrogenaron 1,55 g (7,34 mmoles) de ácido 3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilprop-2-enoico (Ejemplo 8A) en presencia de 780 mg de catalizador de paladio (10 % de Pd sobre carbón activo, 0,73 mmoles) en 70 ml de acetato de etilo durante 1 h a TA con agitación vigorosa (1 atm de atmósfera de hidrógeno). A continuación se separó el catalizador por filtración, se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 1,34 g (60 %) de ácido 3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilpropanoico en forma de un producto aceitoso.

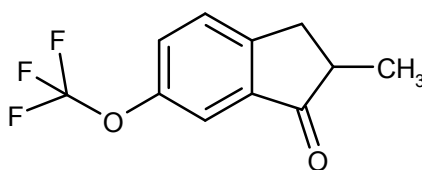
25 EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,01$ min; m/z [ES⁻] = 211 (M-H)⁻
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,00$ (d, 3H), 2,49 – 2,66 (m, 2H), 2,84 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 6,67 – 6,72 (m, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,04 (dd, 1H).

El siguiente compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 10A a partir del Ejemplo 9A:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|---|
| 11A | | Ácido 3-[3-cloro-4-(trifluorometoxi)fenil]-2-metilpropanoico | RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 1,02 (d, 3H), 2,61 – 2,71 (m, 2H), 2,82 – 2,91 (m, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,28 min; m/z [ES $^-$] = 281/283 (M-H, isótopos de Cl) $^-$ |

Ejemplo 12A

2-Metil-6-(trifluorometoxi)indan-1-ona



5

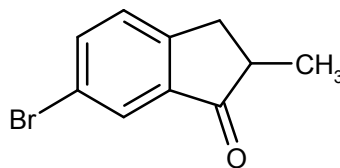
Se disolvieron 17,2 g (69,3 mmoles) de ácido 2-metil-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoico en bruto (Ejemplo 7A) en 100 ml de diclorometano y se añadieron gota a gota a TA 12,1 ml (16,6 g, 166 mmoles) de cloruro de tionilo y 0,16 ml de DMF. A continuación se calentó durante aproximadamente 30 min a reflujo hasta que terminó el desprendimiento de gases. Se dejó enfriar la solución y los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio. El residuo (sólido amarillo) se recogió en 35 ml de diclorometano y a TA se añadió gota a gota a una suspensión de 10,2 g (76,2 mmoles) de cloruro de aluminio anhidro en 200 ml de diclorometano. La solución roja oscura se agitó durante 30 min, luego se añadió sobre agua y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo 3x con diclorometano, se lavó con agua, solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y solución sat. de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron y el residuo (10,0 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , hexano/dioxano). Se obtuvieron 5,84 g (14 % d. t.) del producto en forma de un aceite amarillo. EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,27 min; m/z = 231; 272 (M+H) $^+$ / (M+ACN+H) $^+$

10

15

Ejemplo 13A

6-Bromo-2-metilindan-1-ona



Se mezclaron 3,64 g (11,1 mmoles) de 5-(4-bromobencil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Ejemplo 5A) con 36 ml de ácido polifosfórico y la mezcla se agitó durante 10 h a 100 °C. Después de enfriarse, la mezcla se añadió a agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y se secaron con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 812 mg (32 % d. t.) del producto en forma de un aceite marrón.

25

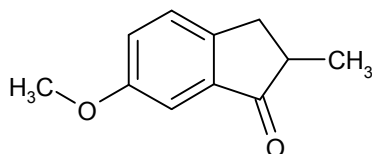
EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,18 min; m/z = 225; 227 (patrón isotópico de Br, M+H) $^+$ y 266; 268 (patrón isotópico de Br, M+ACN+H) $^+$

RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,31 (d, 3H), 2,68 (dd, 1H), 2,72 – 2,79 (m, 1H), 3,35 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,88 (d, 1H).

30

Ejemplo 14A

6-Metoxi-2-metilindan-1-ona



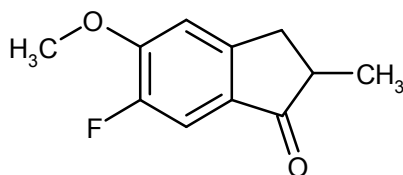
5 Se dispusieron 628 g (5,39 moles) de ácido polifosfórico (CAS [8017-16-1]) y se calentaron a aproximadamente 100 °C. Con agitación se añadieron luego gota a gota 100 g (359 mmoles) de 5-(4-metoxibencil)-2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (Ejemplo **6A**), disuelta en 400 ml de tolueno, en el plazo de 15 min. Se agitó durante aproximadamente 15 min, luego se añadió la mezcla de reacción a agua (aproximadamente 3 l), el resto se convirtió con diclorometano. Se diluyó con más diclorometano y agua y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron varias veces cuidadosamente con solución semisaturada de hidrogenocarbonato de sodio, así como con agua, y se secaron con sulfato de magnesio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 58,2 g (92 % d. t.) del producto en bruto en forma de un aceite marrón, que se hizo reaccionar más adelante sin purificación. Una purificación es posible mediante destilación en tubo de bolas a 140 °C, a este respecto se obtuvo un aceite casi incoloro.

10 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,30 (d, 3H), 2,64 (dd, 1H), 2,70 – 2,78 (m, 1H), 3,32 (dd, 1H), 3,82 (s, 3H), 7,15 – 7,21 (m, 2H), 7,33 (d, 1H).

15

Ejemplo 15A

6-Fluoro-5-metoxi-2-metilindan-1-ona

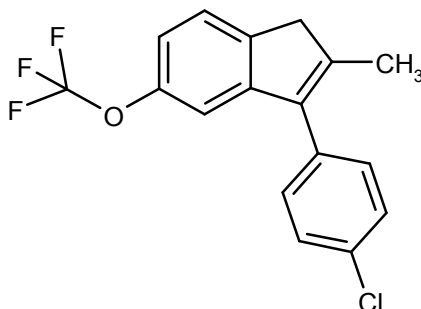


20 Se mezclaron cuidadosamente 4,10 g (19,3 mmoles) de ácido 3-(4-fluoro-3-metoxifenil)-2-metilpropanoico (Ejemplo **10A**) con 13,5 g (116 mmoles, 7,71 ml) de ácido clorosulfónico (CAS [7790-94-5]) con enfriamiento en baño de hielo y se agitó durante 2 h en baño de hielo. Luego se detuvo la reacción mediante la cuidadosa adición de hielo picado en porciones. La mezcla se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio y el residuo marrón se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, diclorometano/metanol 0-3 %). Se obtuvieron 2,15 g (57 % d. t.) del producto en forma de un sólido amarillo pálido.

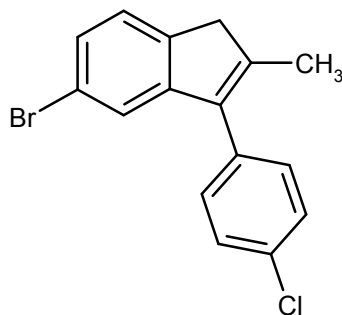
25 EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,01 min; m/z = 195 (M+H)⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,13 (d, 3H), 2,57 – 2,71 (m, 2H), 3,30 (dd, 1H), 3,90 (s, 3H), 7,29 (d, 1H), 7,37 (d, 1H).

30 La siguiente indanona se preparó análogamente al Ejemplo **15A** a partir del ácido carboxílico correspondiente (Ejemplo **11A**):

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------------|------------|--|---|
| 16A | | 5-Cloro-2-metil-6-(trifluorometoxi)indan-1-ona | RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,17 (d, 3H), 2,66 – 2,83 (m, 2H), 3,37 (dd, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,94 (d, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,38 min; m/z = 265/267 (M+H, isótopos de Cl) ⁺ , 306/308 (M+H+ACN, isótopos de Cl) ⁺ |

Ejemplo 17A3-(4-Clorofenil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1*H*-indeno

- 5 Se dispusieron 38,1 ml de bromuro de 4-clorofenilmagnesio (1 M en éter dietílico, 38,1 mmoles) bajo argón en 80 ml de THF y a TA se añadieron gota a gota 5,84 g (25,4 mmoles) de 2-metil-6-trifluorometoxi-indan-1-ona (Ejemplo **12A**), disuelta en 20 ml de THF. Se agitó durante 1 h a TA, la mezcla se añadió luego sobre solución sat. de cloruro de amonio, se extrajo 3x con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio y los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio.
- 10 El residuo se recogió en 375 ml de diclorometano, se añadieron 55 mg de ácido 4-toluenosulfónico hidratado y se agitó durante 16 h a TA. La mezcla de reacción se añadió sobre solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio, se extrajo 3x con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 2,42 g (21 % d. t.) del producto en forma de una resina incolora.
- 15 EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,76 min; m/z = 325 (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2,09 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 6,93 (s, a, 1H), 7,07 – 7,12 (m, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,50 – 7,56 (m, 1H), 7,54 (d, 2H).

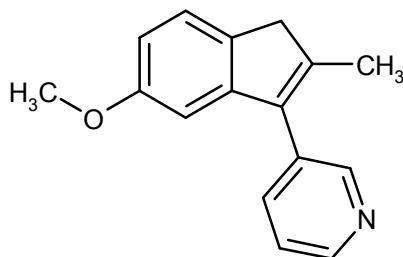
Ejemplo 18A5-Bromo-3-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indeno

- 20 La preparación se realizó análogamente al Ejemplo **17A** a partir de 800 mg (3,55 mmoles) de 6-bromo-2-metilindan-1-ona (Ejemplo **13A**), 5,33 ml de solución 1 M de bromuro de 4-clorofenilmagnesio en 8 ml de THF, la eliminación del alcohol terciario formado en esto se realizó con ayuda de 7 mg (0,04 mmoles) de ácido 4-toluenosulfónico monohidratado. El producto en bruto se hizo reaccionar directamente más adelante.
- 25 Los siguientes compuestos se prepararon análogamente al Ejemplo **17A** a partir de las indanonas correspondientes mediante reacción con bromuro de 4-clorofenilmagnesio y posterior eliminación del agua con ayuda de ácido 4-toluenosulfónico:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|---|
| 21A | | 6-Cloro-3-(4-clorofenil)-2-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indeno | RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 2,08 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,73 (s, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,81 min; m/z [ES ⁻] = 357/359 (M-H, isótopos de Cl) ⁻ |
| 22A | | 3-(4-Clorofenil)-5-metoxi-2-metil-1H-indeno | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 2,11 (s, 3H), 3,40 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,72 (dd, 1H), 6,73 (s a, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,44 (d, 2H). |

Ejemplo 23A

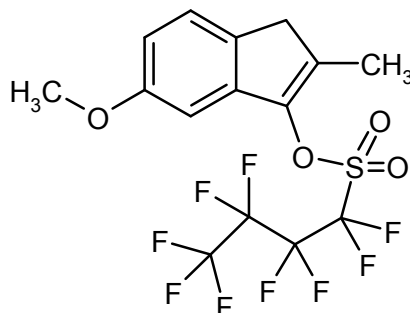
3-(5-Metoxi-2-metil-1H-inden-3-il)piridina



5

Se dispusieron 6,28 g (30,6 mmoles) de 3-yodopiridina (CAS [1120-90-7]) en 30 ml de THF y a 0 °C se añadieron gota a gota 24 ml de solución del complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (1,3 M en THF, CAS[807329-97-1]) y se agitó durante 30 min a 0 °C. Luego se añadieron gota a gota 2,0 g (11,4 mmoles) de 6-metoxi-2-metilindan-1-ona (Ejemplo 14A), disuelta en 30 ml de THF, a 0 °C y se agitó durante 3 h a 0 °C. La reacción se interrumpió mediante la adición de 100 ml de solución sat. de cloruro de amonio y se agitó durante 10 min. La mezcla se extrajo luego con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio y el residuo se recogió de nuevo en 60 ml de diclorometano. Se añadieron 4,8 g (25 mmoles) de ácido 4-toluenosulfónico en 2 porciones y la mezcla se calentó en total durante 36 h a 35-45 °C. La mezcla se mezcló luego con 100 ml de solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio con enfriamiento en baño de hielo, se agitó durante 10 min y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 851 mg (30 % d. t.) del producto deseado en forma de un aceite amarillo.

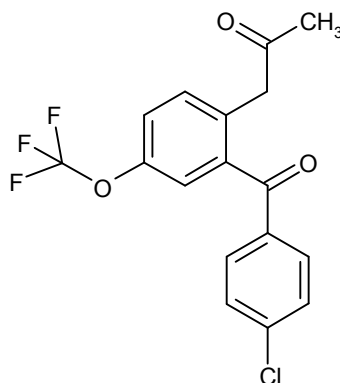
EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,98 min; m/z = 238 (M+H)⁺; 279 (M+ACN+H)⁺
RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 2,15 (s, 3H), 3,45 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,72 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,73 (dt, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

Ejemplo 24A5-Metoxi-2-metil-1*H*-inden-3-il-1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonato

- 5 Se dispusieron 12,6 g (71,5 mmoles) de 6-metoxi-2-metilindan-1-ona recientemente destilada en tubo de bolas (Ejemplo 14A) en 400 ml de THF y se agitó durante 10 min en baño de hielo. Luego se añadieron 17,1 g (85,8 mmoles) de hexametildisilazida de potasio (CAS [40949-94-8]) en porciones (temperatura interna máxima 5 °C). Después de otros 10 min en baño de hielo se enfrió a -72 °C y luego se añadieron rápidamente 25,9 g (85,8 mmoles) de fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo (CAS [375-72-4]). La temperatura interna ascendió a este respecto transitoriamente a 10 °C, la solución se tiñó de marrón verdoso. Se agitó durante 30 min a -72 °C y otros 30 min a 0 °C, la mezcla de reacción se añadió luego a agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas se lavaron con agua, se secaron con sulfato de sodio y los disolventes se eliminaron. El producto en bruto (25 g de aceite de color naranja) se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 16,5 g (45 % d. t.) del producto en forma de una resina de color naranja.
- 10 EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,69 min; m/z = 459 (M+H)⁺
- 15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2,09 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,68 (d, 1H), 6,82 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H).

Ejemplo 25A

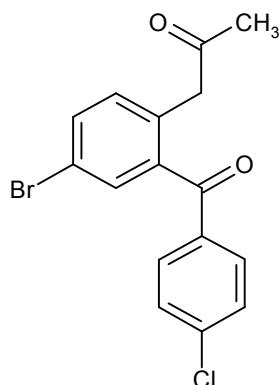
1-[2-(4-Clorobenzoil)-4-(trifluorometoxi)fenil]propan-2-ona



- 20 Se dispusieron 2,42 g (7,45 mmoles) de 3-(4-clorofenil)-2-metil-5-trifluorometoxi-1*H*-indeno (Ejemplo 17A) en 14 ml de hexano y se añadieron 14 ml de acetonitrilo y 34 mg (0,15 mmoles) de cloruro de rutenio (III) hidratado (CAS [14898-67-0]). Se agitó durante 10 min a 0 °C y luego se aportaron 3,19 g (14,9 mmoles) de peryodato de sodio en porciones. La suspensión marrón se agitó durante 30 min, luego se añadió a ácido clorhídrico 4 M. Se extrajo 3x con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 2,18 g (52 % d. t.) del producto en forma de una resina incolora.
- 25 EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,45 min; m/z = 357 (M+H)⁺
- 30 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 2,05 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 7,31 – 7,33 (m, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,50 – 7,56 (m, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,68 (d, 2H).

Ejemplo 26A

1-[4-Bromo-2-(4-clorobenzoil)fenil]propan-2-ona



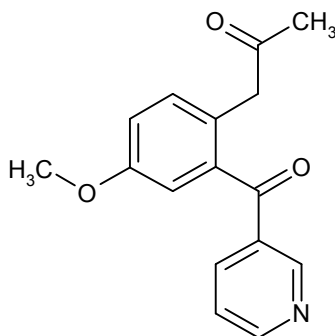
5 La preparación se realizó análogamente al Ejemplo **25A** a partir de 1,14 g (3,57 mmoles) de 5-bromo-3-(4-clorofenil)-2-metil-1*H*-indeno (Ejemplo **18A**), 16 mg (0,07 mmoles) de cloruro de rutenio (III) hidratado y 1,53 g (7,13 mmoles) de peryodato de sodio. Se obtuvieron 347 mg (28 % d. t.) del producto deseado en forma de un aceite de color naranja.

EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,41$ min; $m/z = 351; 353; 355$ (patrón isotópico de Br-Cl, $M+H$)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,18$ (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,45 – 7,50 (m, 3H), 7,61 (dd, 1H), 7,76 (d, 2H).

Ejemplo 27A

1-[4-Metoxi-2-(piridin-3-ilcarbonil)fenil]propan-2-ona



15 Se dispusieron 844 mg (3,56 mmoles) de 3-(5-metoxi-2-metil-1*H*-inden-3-il)piridina (Ejemplo **23A**) en 15 ml de dimetoxietano y 5 ml de agua y se mezclaron con 4,5 ml (0,36 mmoles) de solución de tetróxido de osmio (CAS [20816-12-0], 2,5 % en *tert*-butanol). A continuación se añadieron 1,52 g (7,11 mmoles) de peryodato de sodio (CAS [7790-28-5]) en porciones y se agitó durante 3 h a TA. La mezcla de reacción se filtró sobre algunos centímetros de gel de sílice 60, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se lavó con agua y solución sat. de cloruro de sodio y se secó con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 439 mg de residuo marrón en forma de un producto en bruto (aproximadamente 45 % d. t.), que se hizo reaccionar directamente más adelante.

EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 0,90$ min; $m/z = 270$ ($M+H$)⁺

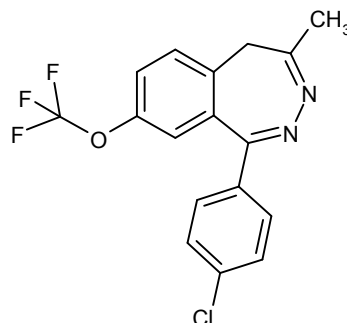
Los siguientes compuestos se prepararon análogamente al Ejemplo **25A** a partir de los 1*H*-indenos correspondientes:

25

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|--|
| 28A | | 1-[5-Cloro-2-(4-clorobenzoil)-4-(trifluorometoxi)fenil]propan-2-ona | RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 2,06 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 7,72 (s, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,52 min; m/z = 391/393 (M+H, isótopos de Cl) $^+$ |
| 29A | | 1-[2-(4-Clorobenzoil)-4-metoxifenil]propan-2-ona | RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,15 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 7,02 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,77 (d, 2H). |

Ejemplo 30A

1-(4-Clorofenil)-4-metil-8-(trifluorometoxi)-5H-2,3-benzodiazepina



5

Se dispusieron 2,18 g (6,11 mmoles) de 1-[2-(4-clorobencil)-4-trifluorometoxifenil]propan-2-ona (Ejemplo **25A**) en 25 ml de etanol y se añadieron 920 mg (18,3 mmoles) de hidrazina hidratada. Se dejó agitar durante 30 min a TA y la mezcla de reacción se añadió luego sobre agua y se extrajo 3x con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 1,53 g (65 % d. t.) del producto en forma de un sólido amarillo pálido.

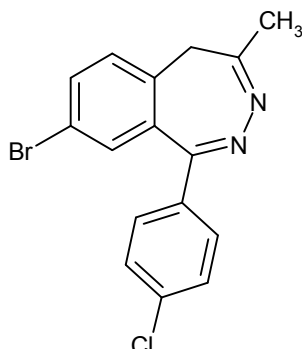
10

EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,44 min; m/z = 353 (M+H) $^+$ RMN de ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ = 2,05 (s, 3H), 2,89 (d, 1H), 3,61 (d, 1H), 7,20 (s, a, 1H), 7,49 – 7,54 (m, 4H), 7,59 – 7,66 (m, 2H).

15

Ejemplo 31A

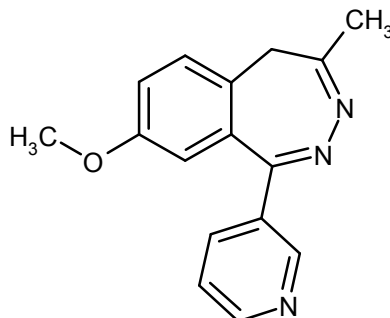
8-Bromo-1-(4-clorofenil)-4-metil-5H-2,3-benzodiazepina



- 5 La preparación se realizó análogamente al Ejemplo **30A** a partir de 340 mg (967 μ moles) de 1-[4-bromo-2-(4-clorobenzoil)fenil]propan-2-ona (Ejemplo **26A**) y 702 mg (14,0 mmoles) de hidrazina hidratada en 34 ml de etanol. Se obtuvieron 376 mg del producto en bruto en forma de un aceite de color naranja, que se hizo reaccionar directamente más adelante sin purificación.
- EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,41$ min; $m/z = 347; 349; 351$ (patrón isotópico de Br-Cl, $M+H$)⁺
- 10 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,15$ (s, 3H), 3,01 (d, 1H), 3,35 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,60 (d, 2H), 7,66 (dd, 1H).

Ejemplo 32A

8-Metoxi-4-metil-1-(piridin-3-il)-5H-2,3-benzodiazepina



- 15 La preparación se realizó análogamente al Ejemplo **30A** a partir de 430 mg (1,60 mmoles) de 1-[4-metoxi-2-(piridin-3-ilcarbonil)fenil]propan-2-ona en bruto (Ejemplo **27A**) y 888 mg (17,7 mmoles) de hidrazina hidratada en 43 ml de etanol. Se obtuvieron 408 mg del producto en bruto en forma de una resina marrón, que se hizo reaccionar directamente más adelante sin purificación.
- EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 0,79$ min; $m/z = 266$ ($M+H$)⁺

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente al Ejemplo **30A** a partir de las dicetonas correspondientes:

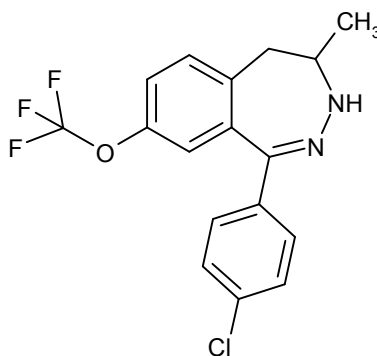
| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------------|------------|--|---|
| 33A | | 7-Cloro-1-(4-clorofenil)-4-metil-8-(trifluorometoxi)-5H-2,3-benzodiazepina | RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): $\delta = 2,07$ (s, 3H), 2,89 (d, 1H), 3,62 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 – 7,55 (m, 4H), 7,94 (s, 1H). EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,51$ min; $m/z = 387/389/391$ ($M+H$, isótopos de Cl) ⁺ |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|--|
| 34A | | 1-(4-Clorofenil)-8-metoxi-4-metil-5H-2,3-benzodiazepina | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,12 (s, 3H), 3,00 (dd, 1H), 3,27 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 6,78 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,63 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 1,03 min; m/z = 284; 286 (patrón isotópico de Cl, M+H) ⁺ |

Ejemplo 35A

(±)-1-(4-Clorofenil)-4-metil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina



5

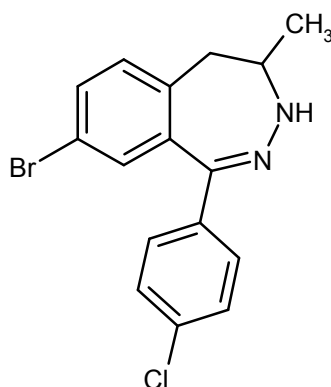
Se dispusieron 1,53 g (4,34 mmoles) de 1-(4-clorofenil)-4-metil-8-(trifluorometoxi)-5H-2,3-benzodiazepina (Ejemplo 30A) a TA en 160 ml de metanol, se añadieron 2,5 ml de ácido clorhídrico 2 M y se incorporaron 1,36 g (21,7 mmoles) de cianoborohidruro de sodio. Se dejó agitar durante 1 h a TA, la mezcla se alcalinizó luego con solución de sosa cáustica 2 M (pH aproximadamente 8). El metanol se eliminó ampliamente en el evaporador rotatorio y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano/acetato de etilo). Se obtuvo 1,00 g (61 % d. t.) del producto en forma de una resina que cristaliza amarilla.

10

15 EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,50 min; m/z = 355 (M+H)⁺
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,10 (d, 3H), 2,75 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H), 3,76 – 3,83 (m, 1H), 6,84 (s, a, 1H), 7,21 – 7,24 (m, 1H), 7,32 – 7,38 (m, 5H), 7,64 (s, a, 1H).

Ejemplo 36A

(±)-8-Bromo-1-(4-clorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina

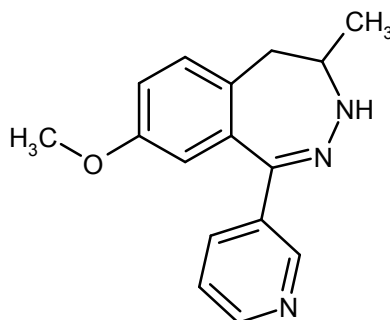


La preparación se realizó análogamente al Ejemplo **35A** a partir de 336 mg (966 μ moles) de 8-bromo-1-(4-clorofenil)-4-metil-5*H*-2,3-benzodiazepina (Ejemplo **31A**) y 304 mg (4,83 mmoles) de cianoborohidruro de sodio en 33 ml de metanol y 0,5 ml de ácido clorhídrico 2 M. El producto en bruto (282 mg) se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO_2 , hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 141 mg (42 % d. t.) del producto en forma de una espuma de color naranja.

- 5 EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,39$ min; $m/z = 349; 351; 353$ (patrón isotópico de Br-Cl, $M+H^+$)
 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,26$ (d, 3H), 2,65 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 4,02 – 4,13 (m, 1H), 5,46 (s, a, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,42 – 7,48 (m, 3H).

Ejemplo 37A

- 10 (\pm)-8-Metoxi-4-metil-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepina



La preparación se realizó análogamente al Ejemplo **35A** a partir de 400 mg (1,51 mmoles) de 8-metoxi-4-metil-1-(piridin-3-il)-5*H*-2,3-benzodiazepina en bruto (Ejemplo **32A**) y 473 mg (7,54 mmoles) de cianoborohidruro de sodio en 20 ml de metanol y 0,6 ml de ácido clorhídrico 2 M. Se obtuvieron 155 mg (aproximadamente 38 % d. t.) del producto en bruto en forma de una resina marrón. Se hizo reaccionar directamente más adelante.

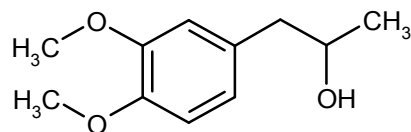
- 15 EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 0,77$ min; $m/z = 268$ ($M+H^+$)

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente al Ejemplo **35A** a partir de las 5*H*-2,3-benzodiazepinas correspondientes:

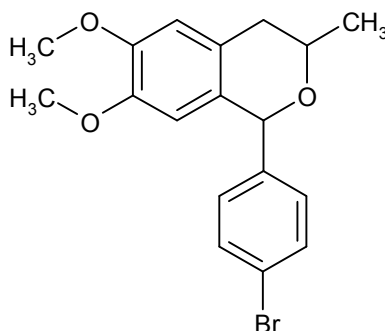
| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------------|------------|---|---|
| 38A | | (\pm)-7-Cloro-1-(4-clorofenil)-4-metil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepina | RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 1,11$ (d, 3H), 2,78 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 3,73 – 3,83 (m, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,31 – 7,38 (m, 4H), 7,58 (s, 1H), 7,84 (d, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,26$ min; $m/z = 389/391$ ($M+H^+$, patrón isotópico de Cl) ⁺ |
| 39A | | (\pm)-1-(4-Clorofenil)-4,5-dihidro-8-metoxi-4-metil-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepina | RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,24$ (d, 3H), 2,60 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 4,07 (ddc, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 301; 303$ (patrón isotópico de Cl, $M+H^+$) ⁺ |

Ejemplo 40A

1-(3,4-Dimetoxifenil)propan-2-ol



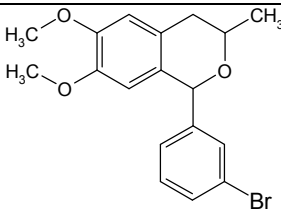
- 5 Se dispusieron 147 mg (3,86 mmoles) de hidruro de litio y aluminio a 0 °C en 30 ml de THF y se añadió gota a gota 1,00 g (5,15 mmoles) de 1-(3,4-dimetoxifenil)propan-2-ona, disuelta en 10 ml de THF. Se dejó agitar durante 2 h a 0 °C y luego se añadieron cuidadosamente sucesivamente 0,1 ml de agua, 0,1 ml de solución de sosa cáustica 2 M y otros 0,3 ml de agua. Después de otros 30 min de agitación a TA se separó por filtración, se filtró sobre gel de sílice/sulfato de sodio, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 950 mg de producto (82 % d. t.), que se hizo reaccionar directamente más adelante.
- 10 EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 0,82$ min; $m/z = 197$ (M+H)⁺; 179 (M-H₂O+H)⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,98$ (d, 3H), 2,43 (dd, 1H), 2,59 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 3,70 – 3,79 (m, 1H), 4,43 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,79 (d, 1H).

Ejemplo 41A1-(4-Bromofenil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-3-metil-1*H*-2-benzopirano

- 15 Se dispusieron 950 mg (4,84 mmoles) de 1-(3,4-dimetoxifenil)propan-2-ol (Ejemplo 40A) y 950 mg (5,14 mmoles) de 4-bromobenzaldehído (CAS [1122-91-4]) a TA en 4 ml de dioxano y se añadieron 7,70 ml de solución de cloruro de cinc (0,7 M en THF, CAS [7646-85-7]) y 2,45 ml de ácido clorhídrico (4 M en dioxano, CAS [7647-01-0]). La mezcla se calentó luego durante 3 h a reflujo y se agitó durante otras 14 h a TA. La mezcla se añadió sobre agua, se extrajo con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 3,0 g de producto en bruto en forma de un aceite marrón claro, que se hizo reaccionar directamente más adelante sin purificación.
- 20 EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,44$ min; $m/z = 363$; 365 (patrón isotópico de Br, M+H)⁺

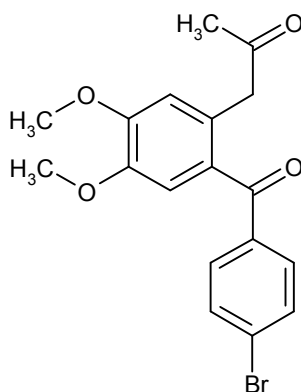
Procedimiento de preparación alternativo del Ejemplo 41A

- 25 Se dispusieron 349,2 g (1,779 moles) de (\pm)-1-(3,4-dimetoxifenil)propan-2-ol (Ejemplo 40A) y 329,2 g (1,779 moles) de 4-bromobenzaldehído (CAS [1122-91-4]) a TA en 3 l de tolueno y se mezclaron con 140 ml de ácido clorhídrico (solución acuosa al 36 %) y se agitó durante 2 días a TA. La mezcla se vertió luego sobre 2 l de agua y se extrajo 2x con, cada vez, 2 l de acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron 1x con solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio y 1x con 2 l de agua y se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se redujo en el evaporador rotatorio. A este respecto, el producto precipitó en forma de un sólido incoloro. Antes de la sequedad se añadió 1 l de hexano y se enfrió en baño de hielo. El sólido se filtró con succión, se lavó con hexano y luego se secó al vacío a 50 °C. Se obtuvieron 598,9 g (93 % d. t.) del producto (mezcla isomérica) que se hizo reaccionar directamente más adelante sin más purificación.
- 30 El siguiente compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 41A a partir del Ejemplo 40A y 3-bromobenzaldehído:
- 35

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|---|---|--|
| 42A |  | 1-(3-Bromofenil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-3-metil-1 <i>H</i> -2-benzopirano | EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,40$ min; $m/z = 363; 365$ (M+H, patrón isotópico de Br) ⁺ |

Ejemplo 43A

1-[2-(4-Bromobenzoil)-4,5-dimetoxifenil]propan-2-ona



5

Se dispusieron 3,00 g (8,26 mmoles) de 1-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-3-metil-1*H*-2-benzopirano (Ejemplo 41A) conjuntamente con 3 g de gel de sílice a 0 °C en 30 ml de acetona. Luego se añadió lentamente gota a gota una solución de 3,01 g (30,1 mmoles) de óxido de cromo (VI) (CAS [1333-82-0]) en 10 ml de ácido sulfúrico conc. y 20 ml de agua y se agitó durante 1 h a TA. La mezcla entonces marrón rojiza se añadió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron neutramente con solución sat. de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio y los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio. El residuo (3 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 1,03 g (33 % d. t., 2 etapas) del producto en forma de un sólido amarillo.

10

EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,26$ min; $m/z = 377; 379$ (patrón isotópico de Br, M+H)⁺

15 Procedimiento de preparación alternativo del Ejemplo 43A

Preparación de reactivo de Jones:

Se incorporaron cuidadosamente 267 g de óxido de cromo VI (CrO₃) en 230 ml de ácido sulfúrico (95-97 %). A este respecto se enfrió con hielo de agua y agua, de manera que la temperatura interna se encontrara en 35-40 °C. Al principio precipitó un cristal naranja que se disolvió lentamente con la adición de agua. Después de la adición de 500 ml de agua se había disuelto todo, aparte de un pequeño residuo. Se agitó durante 30 min a TA, luego se transfirió a una botella y se completó hasta 1000 ml con agua. Resultó una solución aproximadamente 2,6 M.

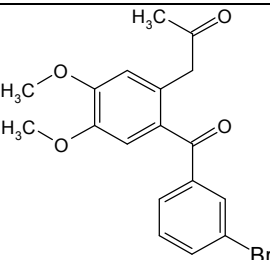
20

Se dispusieron 496,5 g (1,367 moles) de (±)-1-(4-bromofenil)-3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-3-metil-1*H*-2-benzopirano (Ejemplo 13A) en 5 l de acetona, se enfriaron a 0 °C y se mezclaron con 50 g de gel de sílice. Luego se añadieron gota a gota 1,9 l de ácido sulfocrómico (reactivo de Jones) en el plazo de 4 h y se agitó durante 1 h a TA. Después de realizarse la reacción, a la mezcla de reacción se añadieron lentamente 4 l de agua. Se extrajo 3x con cada vez 4 l de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 4 l de solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio y 3x con, cada vez, 4 l de solución acuosa sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se redujo en el evaporador rotatorio. A este respecto, el producto precipitó en forma de un sólido incoloro. Poco antes de la sequedad se mezcló con 500 ml de hexano y se enfrió en baño de hielo. El sólido se filtró con succión, se lavó con hexano y luego se secó al vacío a 50 °C. Se obtuvieron 334,1 g (65 % d. t.) del producto, que se hizo reaccionar directamente más adelante sin más purificación.

25

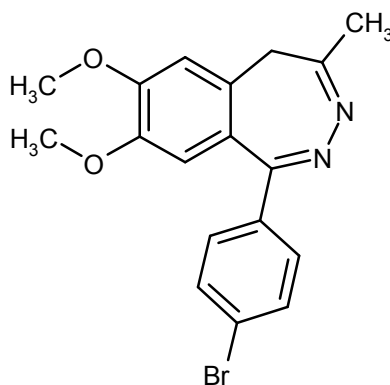
30

El siguiente compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 43A a partir del Ejemplo 42A:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|---|--|--|
| 44A |  | 1-[2-(3-Bromobenzoyl)-4,5-dimetoxifenil]propan-2-ona | EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,21$ min; $m/z = 377; 379$ (M+H, patrón isotópico de Br) ⁺ |

Ejemplo 45A

1-(4-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzodiazepina



- 5 Se agitaron 730 mg (1,94 mmoles) de 1-[2-(4-bromobenzoyl)-4,5-dimetoxifenil]propan-2-ona (Ejemplo 43A) con 513 mg (10,3 mmoles) de hidrazina hidratada en 7 ml de etanol durante 1 h a 100 °C de temperatura del baño. Después de enfriarse, la mezcla se saturó con gas cloruro de hidrógeno (introducir aproximadamente 5 min). La solución de reacción se añadió sobre agua, se alcalinizó con solución de sosa cáustica 1 M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El residuo (1 g de sólido amarillo) se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, diclorometano/metanol 0-3 %). Se obtuvieron 390 mg (50 % d. t.) del producto en forma de un sólido amarillo.
- 10 EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,20$ min; $m/z = 373; 375$ (patrón isotópico de Br, M+H)⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 2,02$ (s, 3H), 2,71 (d, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,59 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,61 (d, 2H).

15 Procedimiento de preparación alternativo para el Ejemplo 45A

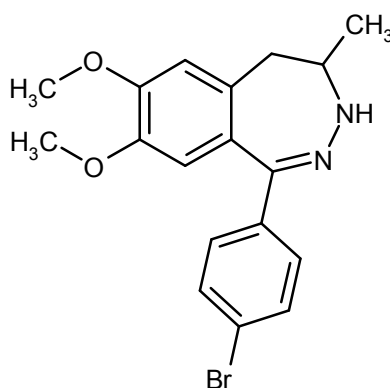
- 20 Se dispusieron 471 g (1,249 moles) de 1-[2-(4-bromobenzoyl)-4,5-dimetoxifenil]propan-2-ona (Ejemplo 43A) en 4,5 l de etanol a 0 °C y se mezclaron gota a gota con 402 ml de hidrazina hidratada (6,62 moles). Se dejó alcanzar la TA y se agitó durante 2 días a esta temperatura. Se decantó del sólido y el sobrenadante claro se concentró en el evaporador rotatorio. El concentrado se combinó con el sólido. Después de la adición de 8 l de agua con hielo se agitó durante 2 días. El precipitado así obtenido se filtró con succión, se lavó con agua y luego se secó al vacío a 50 °C. Se obtuvieron 409,8 g (88 % d. t.) del producto, que se hizo reaccionar directamente más adelante sin más purificación.

El siguiente compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 45A a partir del Ejemplo 44A:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------------|------------|---|--|
| 46A | | 1-(3-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzodiazepina | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 2,15 (s, 3H), 2,98 (d, 1H), 3,27 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 6,73 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,27 (dd, 1H), 7,55 (d a, 1H), 7,61 (d a, 1H), 7,86 (m, 1H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 1,15 min; m/z = 373; 375 (M+H, patrón isotópico de Br) ⁺ |

Ejemplo 47A

(±)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina



5

Se dispusieron 1,99 g (5,33 mmoles) de 1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzodiazepina (preparada según el procedimiento en el Ejemplo **45A**) a TA en 200 ml de metanol, se añadieron 3,0 ml de ácido clorhídrico 2 M y se incorporaron 1,68 g (26,6 mmoles) de cianoborohidruro de sodio. Se dejó agitar durante 1 h a TA, la mezcla se alcalinizó luego con solución de sosa cáustica 2 M (pH aproximadamente 8). El metanol se eliminó ampliamente en el evaporador rotatorio y el residuo se repartió entre agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 1,56 g (78 % d. t.) del producto en forma de una resina que cristaliza amarilla.

10

15

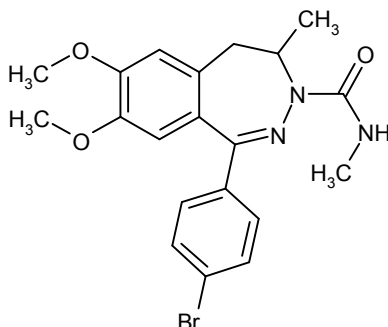
EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,96 min; m/z = 375; 377 (patrón isotópico de Br, M+H)⁺
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,09 (d, 3H), 2,58 (dd, 1H), 2,83 (dd, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,51 (s, 3H), 3,77 – 3,82 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,47 (d, 2H).

El siguiente compuesto se preparó análogamente al Ejemplo **47A** a partir del Ejemplo **46A**:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------------|------------|---|--|
| 48A | | (±)-1-(3-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,28 (d, 3H), 2,62 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,45 (d a, 1H), 7,48 (d a, 1H), 7,75 (m, 1H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 0,99 min; m/z = 375; 377 (M+H, patrón isotópico de Br) ⁺ |

Ejemplo 49A

(±)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

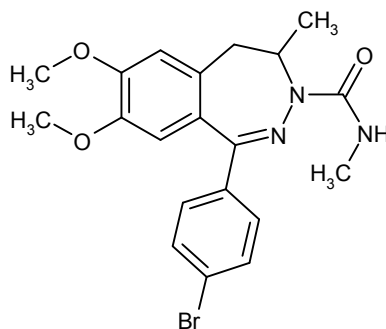


- 5 Se disolvieron 1,56 g (4,16 mmoles) de (±)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepina (Ejemplo 47A) a TA en 50 ml de THF, se añadieron gota a gota 1,68 g (8,31 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo (CAS [7693-46-1]) y se agitó durante 1 h a TA. A este respecto, la solución amarilla clara se volvió lentamente turbia. Se añadieron gota a gota 20,8 ml (41,6 mmoles) de solución 2 M de metilamina en THF y la mezcla se agitó durante 5 h a 60 °C. Se dejó lentamente que alcanzara la TA, se concentró en el evaporador rotatorio, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio.

- 10 Como la reacción no se había completado (control por UPLC/EM), la reacción se realizó de nuevo análogamente con la mezcla de producto en bruto obtenido/producto intermedio/material de partida para obtener la reacción completa. El producto en bruto entonces obtenido se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 1,90 g (100 % d. t.) del producto deseado en forma de una espuma amarilla.
 15 EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,33 min; m/z = 432; 434 (patrón isotópico de Br, M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0,92 (d, 3H), 2,64 (d, 3H), 2,67 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H), 3,53 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,03 – 5,11 (m, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,60 (c, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,56 (s, 4H).

Separación de enantiómeros del Ejemplo 49A

- 20 (±)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



19,9 g del compuesto preparado según el procedimiento en el Ejemplo 49A se separaron en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones:

- 25 Sistema: SFC Prep 400; columna: Chiralpak AZ-H 5 μm 250 x 50 mm; eluyente: CO₂ / isopropanol 75:25 (v/v); flujo: 300 ml/min; temperatura: 38 °C; presión: 80 bar (8 MPa); solución: 5 g / 100 ml de metanol / acetonitrilo 50:50 (v/v); detección: UV 220 nm.

Ejemplo 49.1A: (4*R*)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

9,29 g, sólido amarillo claro, HPLC (Procedimiento T): R_t = 3,29 min, pureza > 99 %
 Valor de rotación: [α]_D²⁰ = -89,3° (c = 1,00; metanol)

- 30 **Ejemplo 49.2A:** (4*S*)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

9,9 g, sólido amarillo claro, HPLC (Procedimiento T): R_t = 4,55 min, pureza 96 %
 Valor de rotación: [α]_D²⁰ = +81,3° (c = 1,00; metanol)

Procedimiento de preparación alternativo para el **Ejemplo 49A**

Se disolvieron 260 g (415,70 mmoles) de la (\pm)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina utilizada en bruto (véase el **Ejemplo 47A**) a TA en 2000 ml de THF, se añadieron 167,6 g (831,4 mmoles) de clorofornio de 4-nitrofenilo (CAS [7693-46-1]) y después se añadieron gota a gota 64,47 g (498,8 mmoles) de diisopropilamina. Debido al desprendimiento de calor aparecido se volvió a enfriar con un baño de hielo. El lote se agitó durante 6 h a TA. Luego se añadieron gota a gota 2078 ml (4157 mmoles) de una solución 2 molar de metilamina en THF con enfriamiento en baño de hielo y después la mezcla se agitó durante 16 h a TA. La suspensión amarilla se mezcló con solución de sosa cáustica 2 molar y después se extrajo tres veces con, cada vez, 700 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron cuatro veces con, cada vez, 200 ml de solución de sosa cáustica 2 molar, se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El producto en bruto obtenido se purificó cromatográficamente. Se obtuvieron 147,5 g (51 % d. t. durante 2 etapas) del producto deseado.

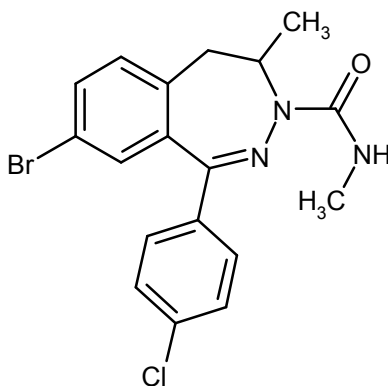
Los siguientes compuestos se prepararon análogamente al **Ejemplo 49A** a partir de las 4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepinas correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------------|------------|--|--|
| 50A | | (\pm)-1-(4-Clorofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,92 (d, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 5,43 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,42 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 3): R_t = 1,35 min; m/z = 358; 360 (patrón isotópico de Cl, $\text{M}+\text{H}^+$) |
| 51A | | (\pm)-1-(3-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 0,95 (d, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,12 (dd, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,48 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,26 (dd, 1H), 7,39 (d a, 1H), 7,52 (d a, 1H), 7,64 (m, 1H). EM-CL (Procedimiento 3): R_t = 1,27 min; m/z = 432; 434 ($\text{M}+\text{H}$, patrón isotópico de Br) $^+$ |

15

Ejemplo 52A

(\pm)-8-Bromo-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



Se disolvieron 100 mg (286 μ moles) de 8-bromo-1-(4-clorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina (**Ejemplo 36A**) a TA en 5 ml de THF, se añadieron 58 mg (286 μ moles) de clorofornio de 4-nitrofenilo (CAS [7693-46-1]) y se agitó durante 2 h a TA. A la solución de color naranja clara se añadieron gota a gota 1,43 ml (2,86 mmoles) de solución 2 M de metilamina en THF y la mezcla se agitó durante 16 h a 60 °C. Se dejó que alcanzara la TA, la mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución sat. de cloruro de sodio, se secaron con

20

sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 92 mg (79 % d. t.) del producto deseado en forma de una espuma de color naranja.

EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,49 min; m/z = 406; 408; 410 (patrón isotópico de Br-Cl, M+H)⁺

- 5 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,91 (d, 3H), 2,89 (d, 3H), 2,90 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H), 5,43 – 5,53 (m, 1H), 6,43 – 6,51 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,39 (s, 4H), 7,45 (dd, 1H).

Separación de enantiómeros

320 mg de (±)-8-bromo-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida se separaron en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones:

- 10 Sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep G1361A, DLA G2258A, MWD G1365D, Prep FC G1364B; columna: Chiralpak IC 5 μm 250 x 20 mm; eluyente: hexano / etanol 95:05 (v/v); flujo: 30 ml/min; temperatura: TA; solución: 320 mg / 3,4 ml de MeOH; inyección: 2 x 200 μl, 5 x 400 μl; detección: UV 254 nm.

Ejemplo 52.1A:

116 mg, sólido incoloro, HPLC (Procedimiento C): R_t = 2,6 min, pureza > 99 %

- 15 Valor de rotación: [α]_D²⁰ = -111,2° ± 0,08° (c = 1,00; metanol)

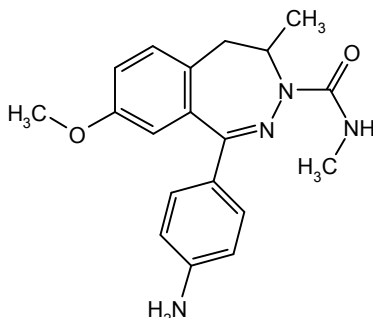
Ejemplo 52.2A:

123 mg, sólido incoloro, HPLC (Procedimiento C): R_t = 3,1 min, pureza 99,5 %

Valor de rotación: [α]_D²⁰ = +110,2° ± 0,07° (c = 1,00; metanol)

Ejemplo 53A

- 20 (±)-1-(4-Aminofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



La preparación del compuesto del título se ha descrito en el documento WO97/28135 A1 (Schering AG) como Ejemplo 5.

UPLC/EM (Procedimiento 3): R_t = 0,92 min; m/z = 339 (M+H)⁺

- 25 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,07 (d, 3H), 2,37 (dd, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,81 (dd 1H), 3,69 (s, 3H), 4,74 (m, 1H), 5,70 (s a, 2H), 6,19 (c a, 1H), 6,53 (d, 1H), 6,57 (d, 2H), 6,98 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,45 (d, 2H).

Separación de enantiómeros (Procedimiento preparativo III)

Ejemplo 53.1A: (4R)-1-(4-Aminofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

1,64 g, sólido amarillo, HPLC (Procedimiento C): R_t = 5,05 min, pureza 99 %, [α]_D²⁰ = -637,8° ± 0,12° (c = 1,040; MeOH)

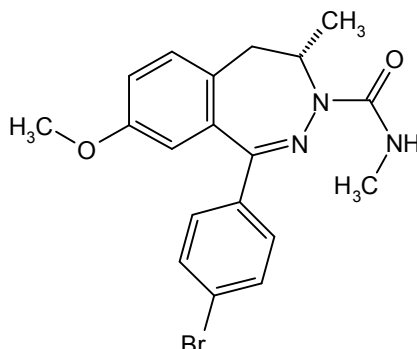
- 30

Ejemplo 53.2A: (4S)-1-(4-Aminofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

1,71 g, sólido amarillo, HPLC (Procedimiento C): R_t = 6,75 min, pureza 95 %, [α]_D²⁰ = +604,9° ± 0,10° (c = 1,030; MeOH)

Ejemplo 54A

(4S)-1-(4-Bromofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

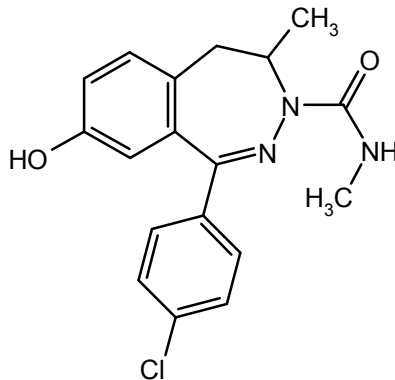


5 Se disolvieron 1000 mg (2,96 mmoles) de (4S)-1-(4-aminofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **53.2A**) en 20 ml de acetonitrilo, se mezclaron con 528 mg (2,36 mmoles) de bromuro de cobre (II) y 351 μ l (2,96 mmoles) de nitrito de *tert*-butilo y se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. El lote se vertió sobre ácido clorhídrico acuoso 1 M y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 505 mg (42 % d. t.) del compuesto del

10 título.
 UPLC/EM (Procedimiento 3): R_t = 1,37 min; m/z = 402; 404 (patrón isotópico de Br, M+H)⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,91 (d, 3H), 2,85 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 5,44 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,52 (d, 2H).

Ejemplo 55A

15 (\pm)-1-(4-Clorofenil)-8-hidroxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



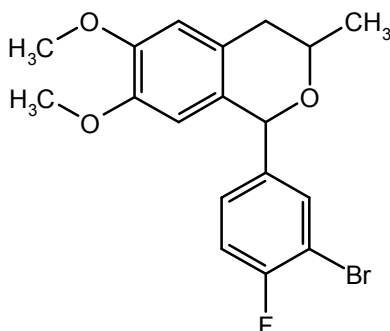
A una solución de 2,27 g (6,34 mmoles) de (\pm)-1-(4-clorofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **50A**) en 100 ml de diclorometano se añadieron lentamente gota a gota con enfriamiento en baño de hielo 38 ml (38,1 mmoles) de tribromuro de boro. La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. El lote se vertió sobre agua con hielo y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a sequedad. Se obtuvieron 2,16 g (99 % d. t.) del compuesto del

20 título.
 UPLC/EM (Procedimiento 3): R_t = 1,12 min; m/z = 344; 346 (patrón isotópico de Cl, M+H)⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0,90 (d, 3H), 2,63 (dd, 1H), 2,65 (d, 3H), 2,89 (dd, 1H), 5,02 (m, 1H), 6,63 (m, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 9,53 (s a, 1H).

25

Ejemplo 56A

1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-6,7-dimetoxi-3-metil-3,4-dihidro-1H-2-benzopirano

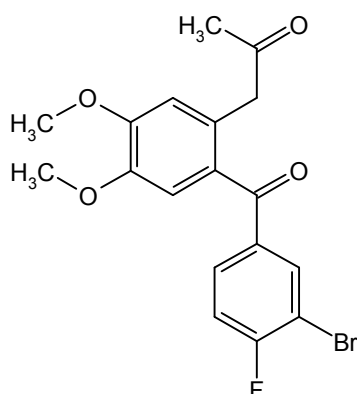


5 La preparación se realizó análogamente al Ejemplo **41A** a partir de 3-bromo-4-fluorobenzaldehído que puede obtenerse comercialmente (CAS [77771-02-9]).

EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,44$ min; $m/z = 381$; 383 (patrón isotópico de Br, $M+H$)⁺

Ejemplo 57A

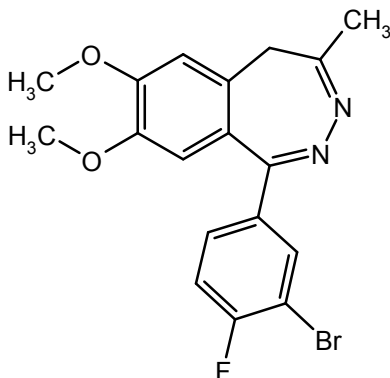
1-[2-(3-Bromo-4-fluorobenzoyl)-4,5-dimetoxifenil]propan-2-ona



10 La preparación se realizó análogamente al Ejemplo **43A**.
EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,25$ min; $m/z = 395$; 397 (patrón isotópico de Br, $M+H$)⁺

Ejemplo 58A

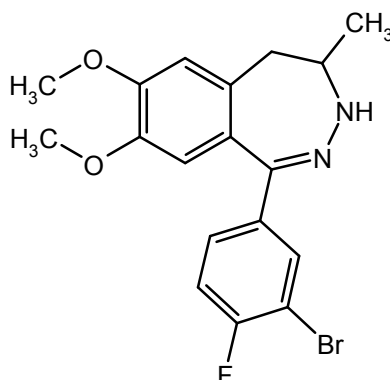
1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-7,8-dimetoxi-4-metil-5H-2,3-benzodiazepina



15 La preparación se realizó análogamente al Ejemplo **45A**.
EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,21$ min; $m/z = 381$; 383 (patrón isotópico de Br, $M+H$)⁺
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,16$ (s, 3H), 2,99 (d, 1H), 3,29 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,74 (s, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,62 (ddd, 1H), 7,94 (dd, 1H).

Ejemplo 59A

(±)-1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina

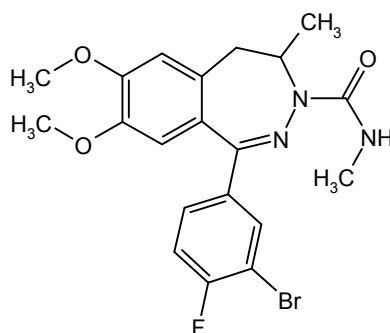


La preparación se realizó análogamente al Ejemplo 47A.

- 5 EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 393$; 395 (patrón isotópico de Br, $M+H$)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,29$ (d, 3H), 2,61 (dd, 1H), 2,89 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,12 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,45 (ddd, 1H), 7,81 (dd, 1H).

Ejemplo 60A

(±)-1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



10

La preparación se realizó análogamente al Ejemplo 49A.

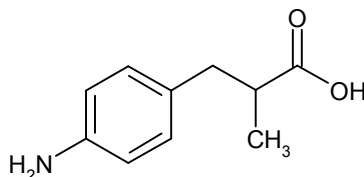
- EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,31$ min; $m/z = 450$; 452 (patrón isotópico de Br, $M+H$)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,95$ (d, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,10 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,48 (m, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,39 (ddd, 1H), 7,69 (dd, 1H).

- 15 El siguiente compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 8A a partir de 4-nitrobenzaldehído:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|---|
| 61A | | Ácido 2-metil-3-(4-nitrofenil)acrílico | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): $\delta = 2,01$ (s, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 8,23 (d, 2H), 12,8 (s, a, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 0,99$ min; m/z [ES] ⁻ = 206 (M-H) ⁻ |

Ejemplo 62A

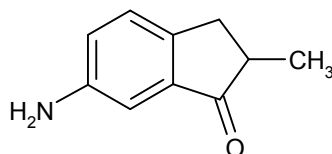
Ácido (±)-3-(4-aminofenil)-2-metilpropanoico



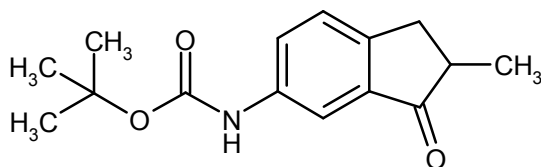
- 5 41 g (0,2 moles) de ácido 2-metil-3-(4-nitrofenil)acrílico se redujeron análogamente al Ejemplo **10A**. Se obtuvieron 21 g (90 %) del compuesto deseado en forma de un aceite que cristaliza amarillo.
EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 0,48$ min; $m/z = 180$ (M+H)⁺
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,95$ (d, 3H), 2,36 (dd, 1H), 2,42 – 2,45 (m, 1H), 2,70 (dd, 1H), 6,43 (d, 2H), 6,78 (d, 2H).

Ejemplo 63A

- 10 (±)-6-Amino-2-metilindan-1-ona



- 15 Se mezclaron 38 g (11,1 mmoles) de ácido (±)-3-(4-aminofenil)-2-metilpropanoico (Ejemplo **62A**) con 310 g de ácido polifosfórico y la mezcla se agitó durante 7 h a 150 °C con un agitador de aire comprimido. Después de enfriarse, la mezcla se diluyó con agua cuidadosamente en porciones y a continuación se alcalinizó con solución de sosa cáustica al 32 % (pH = 10) con enfriamiento en hielo. La mezcla se extrajo con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio y el producto en bruto (26 g) se hizo reaccionar directamente más adelante.
EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 0,69$ min; $m/z = 162$; 203 (M+H; M+ACN+H)⁺
20 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,11$ (d, 3H), 2,53 – 2,60 (m, 1H), 2,68 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 5,25 (s, a, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H).

Ejemplo 64A(±)-(2-Metil-3-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)carbamato de *terc*-butilo

- 25 Se disolvieron 15,0 g (93,0 mmoles) de (±)-6-amino-2-metilindan-1-ona en 450 ml de diclorometano, se agitó durante 10 min en baño de hielo, luego se añadieron 21,3 g (97,7 mmoles) de dicarbonato de di-*terc*-butilo y se agitó durante otras 16 h a TA. La mezcla se añadió sobre agua, se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de cloruro de sodio y los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio. El producto en bruto se purificó cromatográficamente (SiO₂, hexano/acetato de etilo 0-30 %). Se obtuvieron 13,3 g (50 % d. t.) en forma de una espuma amarilla.
30 EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,21$ min; $m/z = 262$; 303 (M+H)⁺; (M+ACN+H)⁺
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,14$ (d, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,58 (dd, 1H), 2,61 – 2,70 (m, 1H), 3,25 (dd, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 9,51 (s, 1H).

Las siguientes indanonas se prepararon análogamente al Ejemplo **15A** a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes:

35

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|--|
| 65A | | (±)-6- <i>tert</i> -Butil-2-metilindan-1-ona | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,31 (d, 3H), 1,34 (s, 9H), 2,65 – 2,77 (m, 2H), 3,31 – 3,40 (m, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,35 min; m/z = 244 (M+CH ₃ CN) ⁺ . |
| 66A | | (±)-6-Cloro-5-metoxi-2-metilindan-1-ona | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,29 (d, 3H), 2,61 – 2,78 (m, 2H), 3,28 – 3,40 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 6,92 (s, 1H), 7,75 (s, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,10 min; m/z = 211 (M+H) ⁺ . |

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente al Ejemplo 17A a partir de las indanonas correspondientes mediante reacción con bromuro de 4-clorofenilmagnesio y posterior eliminación del agua con ayuda de ácido 4-toluenosulfónico:

5

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|---|
| 67A | | 5- <i>tert</i> -Butil-3-(4-clorofenil)-2-metil-1H-indeno | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,31 (s, 9H), 2,11 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 7,18 – 7,25 (m, 2H), 7,31 – 7,41 (m, 3H), 7,46 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 1,0 min; m/z = 499 (M+H) ⁺ . |
| 68A | | 5-Cloro-3-(4-clorofenil)-6-metoxi-2-metil-1H-indeno | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,10 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 7,09 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,44 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,68 min; m/z = 305 (M+H) ⁺ . |
| 69A | | 3-(4-Clorofenil)-2,5-dimetil-1H-indeno | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 2,11 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 3,42 (s, 2H), 6,96 – 7,02 (m, 2H), 7,31 (d, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,45 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,70 min; m/z = 255 (M+H) ⁺ . |

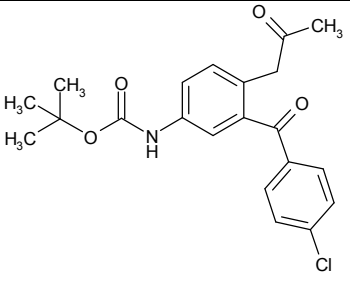
(continuación)

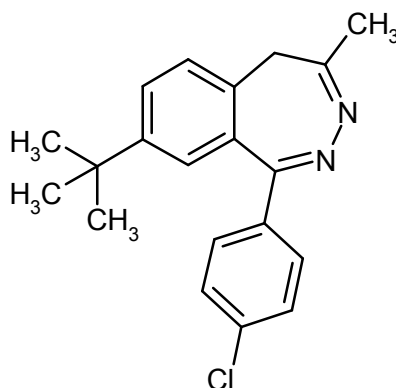
| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----------------|------------|---|--|
| 70 ^a | | [3-(4-Clorofenil)-2-metil-1 <i>H</i> -inden-5-il]carbamato de <i>terc</i> -butilo | EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,64 min; m/z = 256 (M+H) ⁺ |

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente al Ejemplo **25A** a partir de los 1*H*-indenos correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|---|
| 71A | | 1-[4- <i>terc</i> -Butil-2-(4-clorobenzoil)fenil]propan-2-ona | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,28 (s, 9H), 2,18 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,77 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,54 min; m/z = 329 (M+H) ⁺ . |
| 72A | | 1-[4-Cloro-2-(4-clorobenzoil)-5-metoxifenil]propan-2-ona | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,24 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,01 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,70 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,39 min; m/z = 337; 339 (patrón isotópico de Cl, M+H) ⁺ . |
| 73A | | 1-[2-(4-Clorobenzoil)-4-metilfenil]propan-2-ona | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,17 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,17 (s, a, 1H), 7,29 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,76 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,37 min; m/z = 287 (M+H) ⁺ . |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|---|---|---|
| 74A |  | [3-(4-Clorobenzoil)-4-(2-oxopropil)fenil]carbamato de <i>terc</i> -butilo | RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 1,39 (s, 9H), 2,01 (s, 3H), 3,83 (s, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,51 – 7,57 (m, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,69 (d, 2H), 9,42 (s, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,39 min; m/z = 388 (M+H) ⁺ |

Ejemplo 75A8-*terc*-Butil-1-(4-clorofenil)-4-metil-5*H*-2,3-benzodiazepina

5

Se agitaron 7,0 g (21,29 mmoles) de 1-[4-*terc*-butil-2-(4-clorobenzoil)fenil]propan-2-ona (Ejemplo 71A) con 7,46 g (149 mmoles) de hidrazina hidratada en 80,6 ml de etanol durante 72 h a TA. La solución de reacción se añadió sobre agua, se alcalinizó con solución de sosa cáustica 1 M y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 6,5 g (94 % d. t.) del producto en bruto, que se hizo reaccionar sin más purificación en la siguiente etapa de reacción.

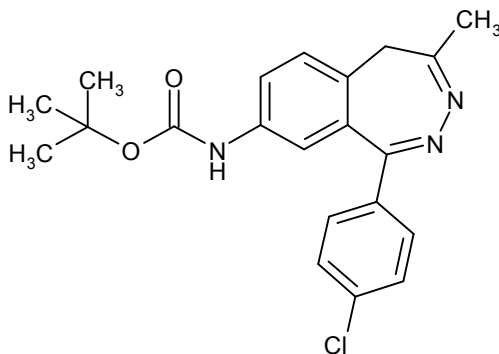
10

Una parte del residuo se purificó por HPLC preparativa.

EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,54 min; m/z = 325 (M+H)⁺.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,26 (s, 9H), 2,15 (s, 3H), 3,04 (d, 1H), 3,33 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,55 (dd, 1H), 7,64 (d, 2H).

15

Ejemplo 76A[1-(4-Clorofenil)-4-metil-5*H*-2,3-benzodiazepin-8-il]carbamato de *terc*-butilo

20

Se calentaron 5,10 g (13,1 mmoles) de [3-(4-clorobenzoil)-4-(2-oxopropil)fenil]carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 74A) y 3,49 g (69,7 mmoles) de hidrazina hidratada juntos en 100 ml de etanol durante 1,5 h a 100 °C. Después se enfrió la mezcla, se añadió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio y se concentraron. Se obtuvieron 5 g

de producto en bruto, que se usó directamente más adelante sin más purificación.

EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,37$ min; $m/z = 384$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,48$ (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 3,03 (d, 1H), 3,30 (d, 1H), 6,48 (s, a, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,73 (d, 1H).

- 5 Los siguientes compuestos se prepararon análogamente al Ejemplo **75A** a partir de los compuestos diceto correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------------|------------|---|--|
| 77A | | 8-Cloro-1-(4-clorofenil)-7-metoxi-4-metil-5H-2,3-benzodiazepina | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2,25$ (s, 3H), 3,12 (d, 1H), 3,41 (d, 1H), 4,01 (s, 3H), 6,82 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,62 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,37$ min; $m/z = 333$; 335 (patrón isotópico de Cl, M+H) ⁺ . |
| 78A | | 1-(4-Clorofenil)-4,8-dimetil-5H-2,3-benzodiazepina | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2,13$ (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 3,03 (d, 1H), 3,31 (d, 1H), 7,10 (s, a, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,34 (dd, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,62 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,36$ min; $m/z = 283$ (M+H) ⁺ . |

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente al Ejemplo **47A**:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------------|------------|--|---|
| 79A | | (±)-8- <i>terc</i> -Butil-1-(4-clorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina | EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,42$ min; $m/z = 327$ (M+H) ⁺ . |
| 80A | | (±)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-7-metoxi-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina | EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,25$ min; $m/z = 335$; 337 (patrón isotópico de Cl, M+H) ⁺ . |

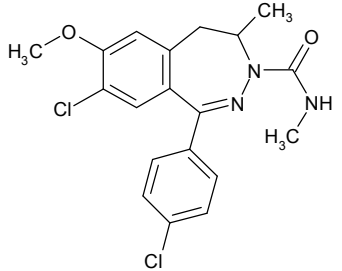
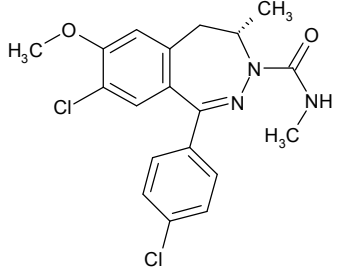
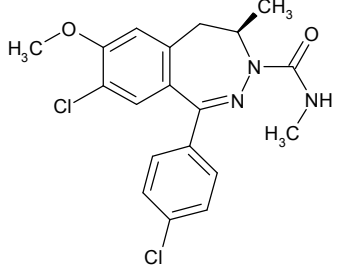
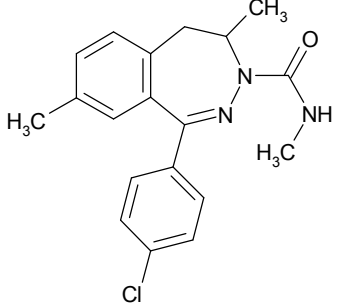
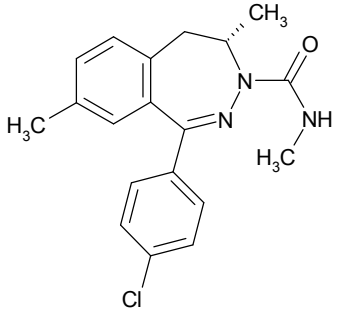
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|---|
| 81A | | (±)-1-(4-Clorofenil)-4,8-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,27 (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,59 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 4,06-4,20 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,16 (s, a, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,17 min; m/z = 285 (M+H) ⁺ . |
| 82A | | (±)-[1-(4-Clorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-8-il]carbamato de <i>terc</i> -butilo | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 1,60 (d, 3H), 1,37 (s, 9H), 2,58 (dd, 1H), 2,82 (dd, 1H), 3,75 – 3,81 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,33 – 7,38 (m, 4H), 9,16 (s, a, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,23 min; m/z = 386 (M+H) ⁺ . |

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente al Ejemplo 49A a partir de las 4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepinas correspondientes:

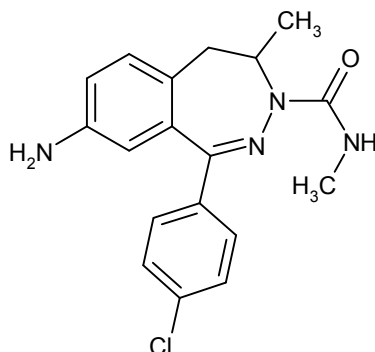
| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|------------|--|---|
| 83A | | (±)-8- <i>terc</i> -Butil-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,95 (d, 3H), 1,21 (s, 9H), 2,86 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 5,36 – 5,49 (m, 1H), 6,43 (c, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,32 – 7,40 (m, 3H), 7,41 – 7,47 (m, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,61 min; m/z = 384 (M+H) ⁺ . |
| 83.1A | | (4S)-8- <i>terc</i> -Butil-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,61 min; m/z = 384 (M+H) ⁺ HPLC (Procedimiento M): R _t = 2,48 min [α] _D ²⁰ = -133,8° (c = 1,00; cloroformo) |
| 83.2A | | (4R)-8- <i>terc</i> -Butil-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,61 min; m/z = 384 (M+H) ⁺ HPLC (Procedimiento M): R _t = 2,84 min [α] _D ²⁰ = 167,7° (c = 1,00; cloroformo) |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|--------------|---|--|---|
| 84A |  | <p>(±)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-7-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,97 (d, 3H), 2,88 (s, a, 3H), 2,88 – 2,94 (m, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,96 (s, 3H), 5,45 – 5,54 (m, 1H), 6,46 (s, a, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,38 (s, a, 4H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,46 min; m/z = 392; 394 (patrón isotópico de Cl, M+H)⁺.</p> |
| 84.1A |  | <p>(4S)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-7-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,46 min; m/z = 392; 394 (patrón isotópico de Cl, M+H)⁺. HPLC (Procedimiento O): R_t = 3,67 min [α]_D²⁰ = 70,5° (c = 1,00; metanol)</p> |
| 84.2A |  | <p>(4R)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-7-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,46 min; m/z = 392; 394 (patrón isotópico de Cl, M+H)⁺. HPLC (Procedimiento O): R_t = 2,47 min</p> |
| 85A |  | <p>(±)-1-(4-Clorofenil)-N,4,8-trimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (d, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,88 (s, a, 3H), 3,09 (dd, 1H), 5,36 – 5,48 (m, 1H), 6,44 (s, a, 1H), 6,86 (s, a, 1H), 7,08 – 7,18 (m, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,42 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,47 min; m/z = 342 (M+H)⁺.</p> |
| 85.1A |  | <p>(4S)-1-(4-Clorofenil)-N,4,8-trimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XV HPLC anal. (Procedimiento H): R_t = 1,82 min EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,46 min; m/z = 342 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = 213,9° (c = 1,00; metanol)</p> |

(continuación)

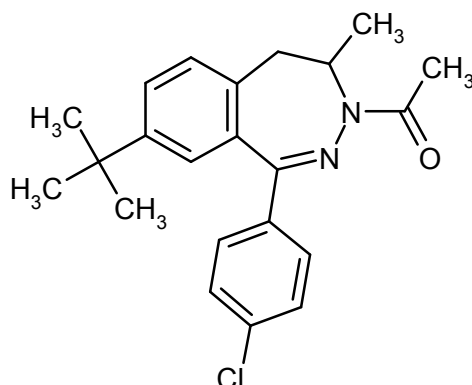
| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|------------|--|---|
| 85.2A | | (4 <i>R</i>)-1-(4-Clorofenil)- <i>N</i> ,4,8-trimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento XV HPLC anal. (Procedimiento H): $R_t = 1,32$ min EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,46$ min; $m/z = 342$ (M+H) ⁺ . $[\alpha]_D^{20} = -181,9^\circ$ (c = 1,00; metanol) |
| 86A | | (±)-[1-(4-Clorofenil)-4-metil-3-(metilcarbamoil)-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-8-il]carbamato de <i>terc</i> -butilo | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): $\delta = 0,89$ (d, 3H), 1,37 (s, 9H), 2,60 – 2,66 (m, 1H), 2,63 (d, 3H), 2,90 (dd, 1H), 4,97 – 5,05 (m, 1H), 6,61 (c, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,43 – 7,47 (m, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 9,30 (s, a, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,45$ min; $m/z = 443$ (M+H) ⁺ |

Ejemplo 87A(±)-8-Amino-1-(4-clorofenil)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

- 5 Se dispusieron 4,50 g (10,2 mmoles) de (±)-[1-(4-clorofenil)-4-metil-3-(metilcarbamoil)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-8-il]carbamato de *terc*-butilo (Ejemplo 86A) en 100 ml de diclorometano y a 0 °C se mezclaron con 15 ml (20,3 mmoles) de ácido trifluoroacético y luego se agitó adicionalmente durante 4 h a TA. La mezcla se añadió cuidadosamente sobre solución de carbonato potásico al 20 % y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio. Se
- 10 obtuvieron 3,40 g (97 % d. t.) del producto deseado en forma de un sólido pardusco.
EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 343$ (M+H)⁺
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,88$ (d, 3H), 2,52 (dd, 1H), 2,63 (d, 3H), 2,80 (dd, 1H), 4,89 – 5,05 (m, 1H), 5,01 (s, a, 2H), 6,19 (d, 1H), 6,52 – 6,59 (m, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,61 (d, 2H).

Ejemplo 88A

(±)-1-[8-*terc*-Butil-1-(4-clorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-il]etanona

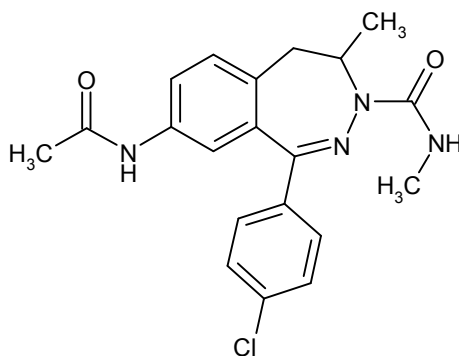


5 Se suspendieron 300 mg (0,918 mmoles) de (±)-8-*terc*-butil-1-(4-clorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepina (Ejemplo **79A**) en 3,5 ml de diclorometano y a TA se añadieron 281 mg (2,75 mmoles) de anhídrido de ácido acético. Se formó una solución amarilla clara transparente. Se agitó durante 16 h, luego se ajustó a pH 6 mediante la adición de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 210 mg (62 % d. t.) del producto en forma de un sólido.

10 EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,61$ min; $m/z = 369$ (M+H)⁺.
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,18$ (d, 3H), 1,24 (s, 9H), 2,17 (s, 3H), 2,72 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 5,24 – 5,37 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,36 – 7,45 (m, 3H), 7,59 (d, 2H).

Ejemplo 89A

15 (±)-8-Acetamido-1-(4-clorofenil)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



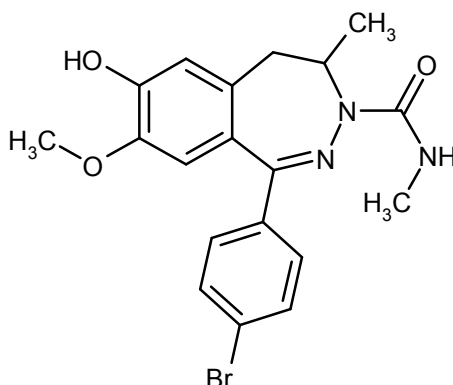
20 Se disolvieron 840 mg (2,45 mmoles) de (±)-8-amino-1-(4-clorofenil)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **87A**) en diclorometano y a 0 °C se añadieron 0,41 ml (2,94 mmoles) de trietilamina y 0,21 ml (2,94 mmoles) de cloruro de acetilo y se agitó durante 1 h. La mezcla se añadió luego sobre agua, se extrajo con diclorometano, las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 940 mg (99 %) del producto deseado en forma de una espuma sólida pardusca.

EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,15$ min; $m/z = 385$ (M+H)⁺
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,87$ (d, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,64 (d, 3H), 2,69 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 5,02 – 5,10 (m, 1H), 6,66 (c, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,60 – 7,63 (m, 1H), 9,88 (s, 1H).

25

Ejemplo 90A

(±)-1-(4-Bromofenil)-7-hidroxi-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

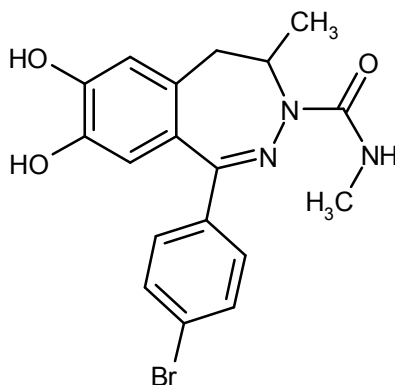


5 Se dispusieron 2,5 g (18,5 mmoles) de tricloruro de aluminio en 40 ml de diclorometano y a TA se añadió lentamente
gota a gota una solución de 2,0 g (4,6 mmoles) de (±)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-
10 benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **49A**) en 20 ml de diclorometano. La suspensión primero amarilla, y luego
naranja, se agitó durante otras 2 h a TA. La mezcla se añadió luego sobre agua, se extrajo con diclorometano, las
fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio. Los
disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio y el producto en bruto se purificó cromatográficamente (SiO₂,
hexano/acetato de etilo 0-70 %). Se obtuvieron 1,14 g (59 % d. t.) del compuesto de 7-hidroxi deseado en forma de
un sólido amarillo. Además, se obtuvieron 0,63 g (32 % d. t.) de la (±)-1-(4-bromofenil)-8-hidroxi-7-metoxi-*N*,4-dimetil-
4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida regioisómera.

EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,23 min; m/z = 418/420 (M+H)⁺, patrón isotópico de Br
15 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,90 (d, 3H), 2,56 (dd, 1H), 2,63 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 3,54 (s, 3H), 4,96 – 5,07
(m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,58 (c, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,56 (s, 4H), 9,59 (s, 1H).

Ejemplo 91A

(±)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dihidroxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



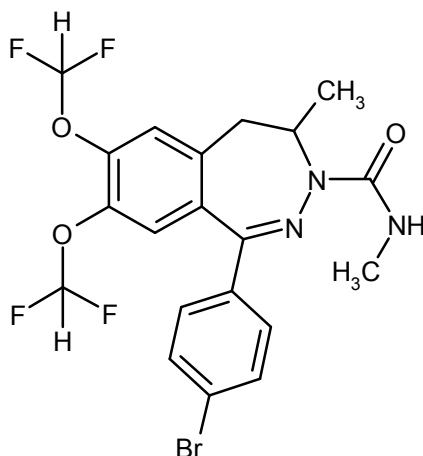
20 Se dispusieron 1,5 g (3,47 mmoles) de (±)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-
benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **49A**) en 15 ml de diclorometano y a 0 °C se añadieron lentamente gota a
gota 6,94 ml de una solución 1 M de tribromuro de boro en diclorometano y se agitó durante 16 h a TA. Se añadieron
posteriormente otros 3,5 ml de solución de tribromuro de boro y se agitó durante otras 20 h. La solución marrón
anaranjada se mezcló con 25 ml de ácido clorhídrico 4 M, se agitó durante 10 min y luego se extrajo con acetato de
25 etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con
sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio y el producto en bruto se purificó
cromatográficamente. Se obtuvieron 1,17 g (83 % d. t.) del producto deseado.

EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,12 min; m/z = 404/406 (M+H)⁺, patrón isotópico de Br
RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0,87 (d, 3H), 2,58 (dd, 1H), 2,63 (d, 3H), 2,81 (dd, 1H), 5,01 – 5,09 (m, 1H),
6,34 (s, 1H), 6,58 (c, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,56 (d, 2H).

30

Ejemplo 92A

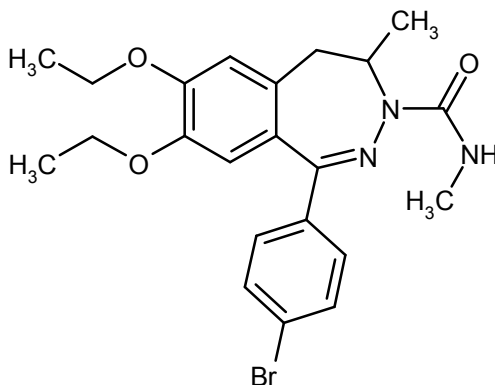
(±)-1-(4-Bromofenil)-7,8-bis(difluorometoxi)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



- 5 Se suspendieron 115 mg (2,28 mmoles) de hidróxido de sodio en 7,5 ml de DMF, a TA se añadieron 200 mg (495 μmoles) de (±)-1-(4-bromofenil)-7,8-dihidroxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida y se agitó durante 15 min. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadieron lentamente 0,63 ml (4,95 mmoles) de clordifluoroacetato. Se dejó que alcanzara la TA y luego se agitó durante otras 5 h a 70 °C. La mezcla se añadió sobre agua después de enfriarse. Se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio. El producto en bruto se purificó cromatográficamente (SiO₂, hexano/acetato de etilo 0-50-75 %). Se obtuvieron 113 mg (17 % d. t.) del producto.
- 10 EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,44 min; m/z = 504/506 (M+H)⁺, patrón isotópico de Br

Ejemplo 93A

(±)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dietoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

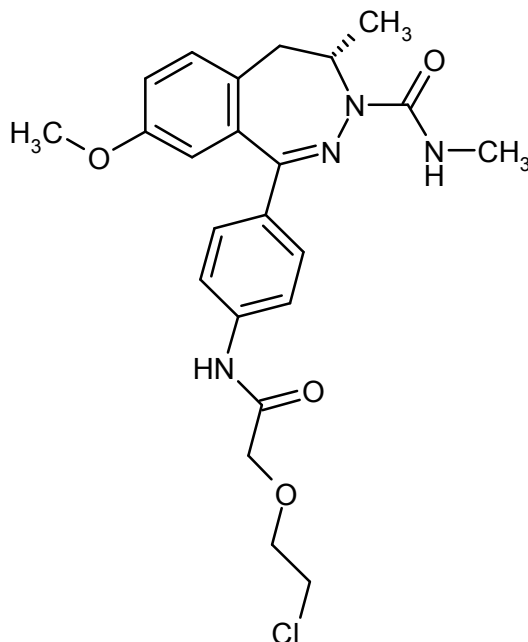


- 15 Se dispusieron 133 mg (329 μmoles) de (±)-1-(4-bromofenil)-7,8-dihidroxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **91A**) en 5 ml de DMF y a TA se añadieron 236 mg (724 moles) de carbonato de cesio y 54 μl (724 μmoles) de bromoetano y se agitó durante 16 h a TA. La mezcla se añadió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio. Se obtuvieron 152 mg
- 20 (100 % d. t.) del producto deseado.
- EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,47 min; m/z = 460/462 (M+H)⁺, patrón isotópico de Br
- RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0,90 (d, 3H), 1,18 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 2,64 (d, 3H), 2,66 (dd, 1H), 2,90 (dd, 1H), 3,72 – 3,80 (m, 2H), 4,08 (c, 2H), 5,03 – 5,11 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,62 (c, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,52 – 7,58 (m, 4H).

25

Ejemplo 94A

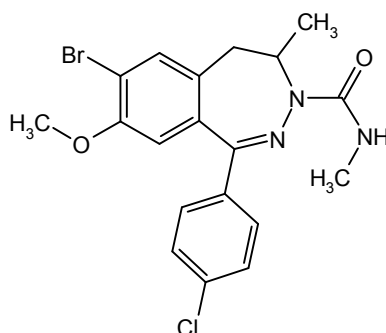
(4S)-1-(4-((2-Cloroetoxi)acetil)amino)fenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



- 5 Se dispusieron 60 mg (0,177 mmoles) de (4S)-1-(4-aminofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **53.2A**) bajo argón en 3 ml de tolueno y se mezclaron con 33 mg (0,213 mmoles) de cloruro de (2-cloroetoxi)acetilo. Se calentó durante 5 h a 100 °C. El lote se mezcló con agua después de enfriarse, se añadió algo de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se liberaron del disolvente en el evaporador rotatorio. El producto en bruto (112 mg) se utilizó en la siguiente etapa de reacción sin más purificación.
- 10 UPLC/EM (Procedimiento 1): $R_t = 1,2$ min; $m/z = 459$ (M+H)⁺

Ejemplo 95A

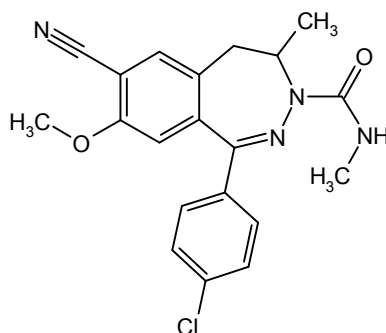
(±)-7-Bromo-1-(4-clorofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



- 15 Se disolvieron 638 mg (1,69 mmoles) de (±)-1-(4-clorofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **50A**) a temperatura ambiente en 50 ml de diclorometano y se mezclaron con 2,17 g (6,78 mmoles) de tribromuro de piridinio (CAS [39416-48-3]). La solución de color naranja se calentó a reflujo durante 16,5 horas. Se añadieron otros 1,08 g (3,49 mmoles) de tribromuro de piridinio y la mezcla se calentó durante 2 días a reflujo. La mezcla de reacción se añadió sobre solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio, se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 642 mg (82 % d. t.) del producto deseado en forma de una espuma amarilla.
- 20 EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,44$ min; $m/z = 436$; 438; 440 (patrón isotópico de Br-Cl; M+H)⁺
- 25 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,93$ (d, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,07 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 5,46 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 7,41 (d, 2H).

Ejemplo 96A

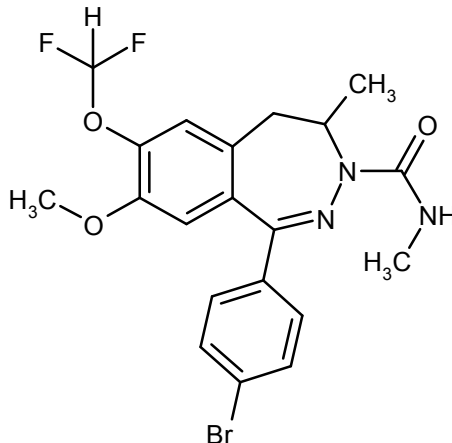
(±)-1-(4-Clorofenil)-7-ciano-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



- 5 640 mg (1,39 mmoles) de (±)-7-bromo-1-(4-clorofenil)-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **95A**) se disolvieron en 12 ml de tolueno y se mezclaron con 173 mg (1,39 mmoles) de 1-butil-1*H*-imidazol, 118 mg (0,28 mmoles) de hexacianoferrato (II) de potasio triturado en mortero y secado, así como 26,5 mg (0,14 mmoles) de yoduro de cobre (I). La mezcla de reacción se irradió en microondas durante 6 horas a 160 °C. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se filtró sobre Celite®, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano/acetato de etilo).
- 10 Se obtuvieron 430 mg (79 % d. t.) del producto deseado en forma de una espuma verde.
EM-CL (Procedimiento 3): R_t = 1,30 min; m/z = 383; 385 (patrón isotópico de Cl; M+H)⁺
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,89 (d, 3H), 2,90 (d, 3H), 2,91 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 5,50 (m, 1H), 6,52 (c a, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,41 (d, 2H).

Ejemplo 97A

- 15 (±)-1-(4-Bromofenil)-7-(difluorometoxi)-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



- Se suspendieron 1,58 g (39,5 mmoles) de hidróxido de sodio en 42 ml de DMF. A TA se añadieron 1,14 g (2,73 mmoles) de (±)-1-(4-bromofenil)-7-hidroxi-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **90A**) y se agitó durante 15 min a TA y luego 10 min a 0 °C. A 0 °C se añadieron 4,32 g (27,3 mmoles) de cloro(difluoro)acetato de etilo (CAS [383-62-0]) y se agitó durante 5 h a 70 °C. La mezcla se añadió sobre agua después de enfriarse, se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio y el producto en bruto se purificó cromatográficamente (SiO₂, hexano/acetato de etilo 0-60 %). Se obtuvieron 370 mg (29 % d. t.) del producto deseado en forma de una espuma amarilla pálida.
- 20 EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,42 min; m/z = 468/470 (M+H)⁺, patrón isotópico de Br
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,91 (d, 3H), 2,64 (d, 3H), 2,65 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 3,61 (s, 3H), 4,99 – 5,08 (m, 1H), 6,65 (c, 1H), 6,67 (s, 1H), 7,13 (t, J=75 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,59 (s, 4H).

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente al Ejemplo **8A** a partir de los aldehídos, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------------|------------|--|---|
| 98A | | Ácido (2E)-3-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-2-metilacrílico | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 2,13 (s, 3H), 7,30 (d, 1H), 7,38 (s, a, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,73 (s, a, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,31 min; m/z [ES ⁻] = 279/281 (M-H, isótopos de Cl) ⁻ |
| 99A | | Ácido (2E)-3-[4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil]-2-metilacrílico | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 2,15 (d, 3H), 3,93 (s, 3H), 7,03 (d, 1H), 7,33 – 7,40 (m, 2H), 7,72 (s, a, 1H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,16 min; m/z [ES ⁻] = 277 (M+H) ⁺ |

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente al Ejemplo **10A** a partir del Ejemplo **98A** o el Ejemplo **99A**:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------------|------------|---|--|
| 100A | | Ácido 3-[4-cloro-3-(trifluorometoxi)fenil]-2-metilpropanoico | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,21 (d, 3H), 2,67 – 2,81 (m, 2H), 2,98 – 3,08 (m, 1H), 7,08 (dd, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,38 (d, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,27 min; m/z [ES ⁻] = 281/283 (M-H, isótopos de Cl) ⁻ |
| 101A | | Ácido 3-[4-metoxi-3-(trifluorometoxi)fenil]-2-metilpropanoico | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,19 (d, 3H), 2,60 – 2,79 (m, 2H), 2,99 (dd, 1H), 3,85 (s, 3H), 6,91 (d, 1H), 7,03 – 7,10 (m, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,16 min; m/z [ES ⁻] = 278 (M-H) ⁻ |

5 Las siguientes indanonas se prepararon análogamente al Ejemplo **15A** a partir del ácido carboxílico correspondiente (Ejemplo **100A** o Ejemplo **101A**):

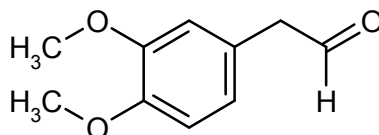
| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------------|------------|---|---|
| 102A | | 6-Cloro-2-metil-5-(trifluorometoxi)indan-1-ona | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,32 (d, 3H), 2,68 – 2,84 (m, 2H), 3,40 (dd, 1H), 7,40 (s, a, 1H), 7,85 (s, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,36 min; m/z = 266 (M+H) ⁺ |
| 103A | | 6-Metoxi-2-metil-5-(trifluorometoxi)indan-1-ona | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,31 (d, 3H), 2,63 – 2,81 (m, 2H), 3,35 (dd, 1H), 3,91 (s, 3H), 7,30 (s, a, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,27 min; m/z = 261 (M+H) ⁺ |

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente al Ejemplo 17A a partir de las indanonas correspondientes que, dado el caso, pueden obtenerse comercialmente mediante reacción con bromuro de 4-clorofenilmagnesio y posterior eliminación del agua con ayuda de ácido 4-toluenosulfónico:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------|------------|---|--|
| 104A | | 6-Bromo-3-(4-clorofenil)-2-metil-1H-indeno | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,11 (s, 3H), 3,44 (s, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,35 (dd, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,56 (d, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,75 min; m/z = 319; 321 (patrón isotópico de Br, M+H) ⁺ |
| 105A | | Éter 5-cloro-3-(4-clorofenil)-2-metil-1H-inden-6-il-trifluorometílico | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,13 (s, 3H), 3,46 (s, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,38 (s, a, 1H), 7,46 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,75 min; m/z = 357; 359 (patrón isotópico de Cl, M+H) ⁺ |
| 106A | | 3-(4-clorofenil)-5-metoxi-2-metil-6-(trifluorometoxi)-1H-indeno | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 2,11 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,76 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,47 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,72 min; m/z = 355 (M+H) ⁺ |

5 Ejemplo 107A

(3,4-Dimetoxifenil)acetaldehído



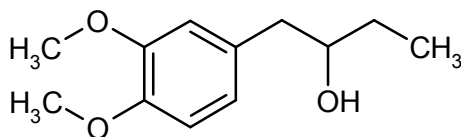
En 395 ml de diclorometano se dispusieron 18 g (96,81 mmoles) de 2-(3,4-dimetoxifenil)etanol y se añadieron en porciones 50,8 g (116,17 mmoles) de reactivo de Dess-Martin. A este respecto, la temperatura se mantuvo a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 3 h. A la suspensión se añadieron 200 ml de solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato de sodio y 200 ml de solución acuosa sat. de ditionito de sodio. Se agitó durante 30 min y entonces se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo 3x con diclorometano y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con solución de hidrogenocarbonato de sodio y una vez con agua. Después de secar con sulfato de sodio y eliminar el disolvente se obtuvieron 16,6 g de producto (95 % d. t.), que se hizo reaccionar directamente más adelante.

EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 0,74 min; m/z = 181 (M+H)⁺

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 3,66 (d, 2H), 3,91 (s, 6H), 6,73 (d, 1H), 6,81 (t, 1H), 6,90 (d, 1H), 9,75 (t, 1H).

Ejemplo 108A

(±)-1-(3,4-Dimetoxifenil)butan-2-ol

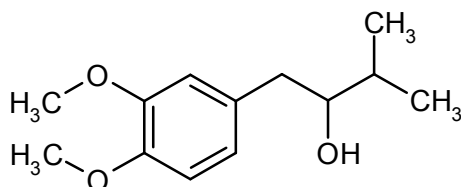


5 Se dispusieron bajo argón 22,19 g (166,48 mmoles) de bromuro de etilmagnesio y se enfrió a -40 °C. Se disolvieron 25 g (138,7 mmoles) de (3,4-dimetoxifenil)acetaldehído (Ejemplo **107A**) en 60 ml de THF y se añadió lentamente gota a gota en el plazo de 30 min a la solución de Grignard. A este respecto se mantuvo una temperatura del baño interna de máx. -35 °C. La mezcla de reacción se agitó después de realizarse la adición durante 2 h a TA. Para el procesamiento se añadieron 300 ml de solución acuosa sat. enfriada de cloruro de amonio y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo 3x con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez con solución acuosa sat. de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de sodio y eliminar el disolvente se obtuvieron 21,53 g de producto (64 % d. t.), que se hizo reaccionar directamente más adelante.

10 EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 0,92$ min; $m/z = 211$ (M+H)⁺; 193 (M-H₂O+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,03$ (t, 3H), 1,52 – 1,66 (m, 2H), 2,59 (dd, 1H), 2,82 (dd, 1H), 3,69 – 3,80 (m, 1H), 3,84 – 3,96 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,77 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,85 (d, 1H).

Ejemplo 109A

(±)-1-(3,4-Dimetoxifenil)-3-metilbutan-2-ol



20 Se dispusieron bajo argón 6,16 g (59,93 mmoles) de cloruro de 2-propilmagnesio y se enfrió a -40 °C. Se disolvieron 9 g (49,9 mmoles) de (3,4-dimetoxifenil)acetaldehído (Ejemplo **107A**) en 30 ml de THF y se añadió lentamente gota a gota en el plazo de 30 min a la solución de Grignard. La mezcla de reacción se agitó después de realizarse la adición durante 2 h a TA. Para el procesamiento se añadieron 150 ml de solución acuosa sat. enfriada de cloruro de amonio y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo 3x con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua y una vez con solución acuosa sat. de cloruro de sodio. Después de secar con sulfato de sodio y eliminar el disolvente se obtuvieron 9,76 g de producto (58 % d. t.), que se hizo reaccionar directamente más adelante.

25 EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 225$ (M+H)⁺; 207 (M-H₂O+H)⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,03$ (d, 6H), 1,51 (s, a, 1H), 1,72 – 1,84 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,84 (dd, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,91 (s, 3H), 6,74 – 6,88 (m, 3H).

30 Los siguientes compuestos se prepararon análogamente al Ejemplo **41A** a partir del Ejemplo **108A** o el Ejemplo **109A** y 4-bromobenzaldehído:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------------|------------|--|---|
| 110A | | 1-(4-Bromofenil)-3-etil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1H-isocromeno | EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,53$ min; $m/z = 377$; 379 (patrón isotópico de Br, M+H) ⁺ |

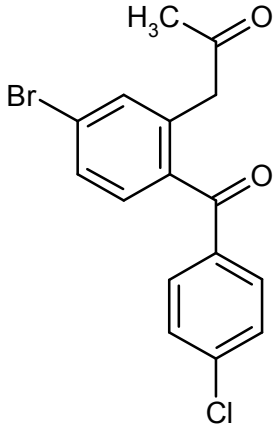
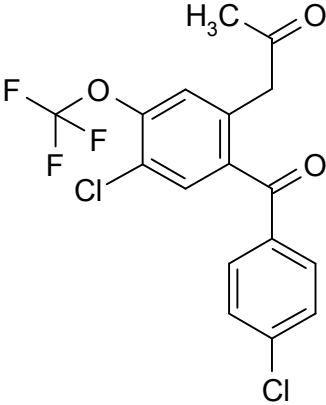
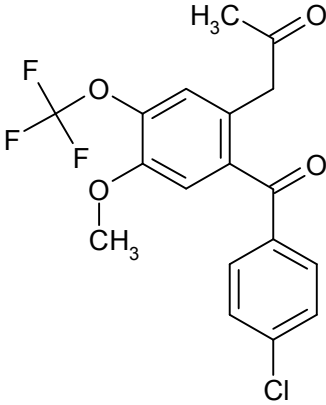
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------|------------|--|---|
| 111A | | 1-(4-Bromofenil)-3-isopropil-6,7-dimetoxi-3,4-dihidro-1 <i>H</i> -isocromeno | EM-CL (Procedimiento 5): $R_t = 1,58$ min; $m/z = 391; 393$ (patrón isotópico de Br, $M+H$) ⁺ |

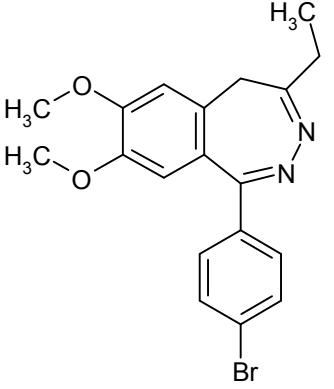
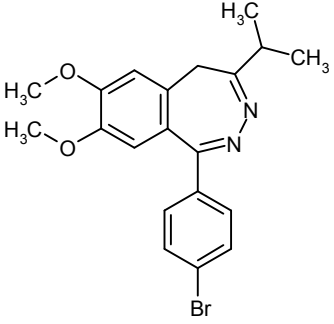
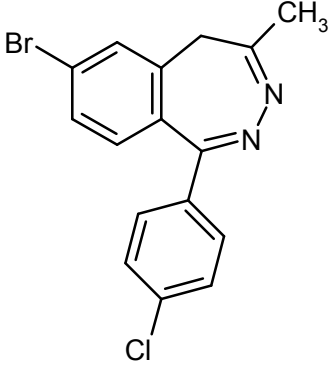
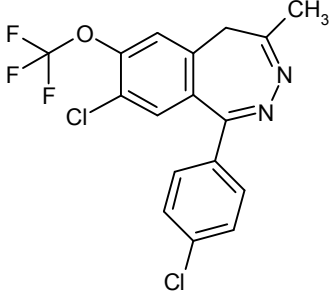
Las siguientes dicetonas se prepararon análogamente al Ejemplo 43A:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------|------------|---|--|
| 112A | | 1-[2-(4-Bromobenzoyl)-4,5-dimetoxifenil]butan-2-ona | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1,06$ (t, 3H), 2,54 (c, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,92 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,68 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 391; 393$ ($M+H$, patrón isotópico de Br) ⁺ |
| 113A | | 1-[2-(4-Bromobenzoyl)-4,5-dimetoxifenil]-3-metilbutan-2-ona | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1,12$ (d, 6H), 2,69 – 2,80 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 4,02 (s, 2H), 6,77 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 7,68 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,59$ min; $m/z = 407, 409$ ($M+H$, patrón isotópico de Br) ⁺ |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------|---|---|--|
| 114A |  | 1-[5-Bromo-2-(4-clorobenzoyl)fenil]acetona | RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,19 (s, 3H), 4,00 (s, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,40 – 7,51 (m, 4H), 7,73 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,40 min; m/z = 351, 353 (M+H, patrón isotópico de Br^+) |
| 115A |  | 1-[4-Cloro-2-(4-clorobenzoyl)-5-(trifluorometoxi)fenil]acetona | RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,20 (s, 3H), 4,04 (s, 2H), 7,21 (s, a, 1H), 7,45 – 7,52 (m, 3H), 7,77 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,40 min; m/z = 391, 393 (M+H, patrón isotópico de Cl^+) |
| 116A |  | 1-[2-(4-Clorobenzoyl)-4-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]acetona | RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,19 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,81 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,44 min; m/z = 387 (M+H) $^+$ |

Las siguientes benzodiazepinas se prepararon análogamente al Ejemplo 45A, pero a TA y sin introducción de gas cloruro de hidrógeno:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------|---|--|--|
| 117A |  | 1-(4-Bromofenil)-4-etil-7,8-dimetoxi-5H-2,3-benzodiazepina | <p>RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,20 (t, 3H), 2,40 – 2,58 (m, 2H), 2,99 (d, 1H), 3,32 (d, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,62 (d, 2H).</p> <p>EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,19 min; m/z = 387, 389 (patrón isotópico de Br, $\text{M}+\text{H}$)⁺</p> |
| 118A |  | 1-(4-Bromofenil)-4-isopropil-7,8-dimetoxi-5H-2,3-benzodiazepina | <p>RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,19 (d, 3H), 1,24 (d, 3H), 2,71 (m, 1H), 2,93 (d, 1H), 3,43 (d, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,61 (d, 2H).</p> <p>EM-CL (Procedimiento 5): R_t = 1,28 min; m/z = 401, 403 (patrón isotópico de Br, $\text{M}+\text{H}$)⁺</p> |
| 119A |  | 7-Bromo-1-(4-clorofenil)-4-metil-5H-2,3-benzodiazepina | <p>RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,27 (s, 3H), 3,13 (d, 1H), 3,40 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,61 (d, 2H).</p> <p>EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,41 min; m/z = 347, 349 (patrón isotópico de Br, $\text{M}+\text{H}$)⁺</p> |
| 120A |  | 8-Cloro-1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(trifluorometoxi)-5H-2,3-benzodiazepina | <p>RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,20 (s, 3H), 3,11 (d, 1H), 3,41 (d, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,62 (d, 2H).</p> <p>EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,55 min; m/z = 387, 389 (patrón isotópico de Cl, $\text{M}+\text{H}$)⁺</p> |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------|------------|---|---|
| 121A | | 1-(4-Clorofenil)-8-metoxi-4-metil-7-(trifluorometoxi)-5H-2,3-benzodiazepina | EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,44$ min; $m/z = 383$ (M+H) ⁺ |

Las siguientes aminas se prepararon análogamente al Ejemplo **47A** a partir de las 5H-2,3-benzodiazepinas correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------|------------|---|--|
| 122A | | (±)-1-(4-Bromofenil)-4-etil-7,8-dimetoxi-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1,04$ (t, 3H), 1,56 – 1,71 (m, 2H), 2,66 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,87 (quin, 1H), 3,97 (s, 3H), 5,48 (s, a, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,52 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 0,96$ min; $m/z = 389, 391$ (patrón isotópico de Br, M+H) ⁺ |
| 123A | | (±)-1-(4-Bromofenil)-4-isopropil-7,8-dimetoxi-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina | EM-CL (Procedimiento 5): $R_t = 1,17$ min; $m/z = 403, 405$ (patrón isotópico de Br, M+H) ⁺ |
| 124A | | (±)-7-Bromo-1-(4-clorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1,29$ (d, 3H), 2,65 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 4,04 – 4,17 (m, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,30 – 7,51 (m, 6H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,43$ min; $m/z = 349, 351$ (patrón isotópico de Br, M+H) ⁺ |

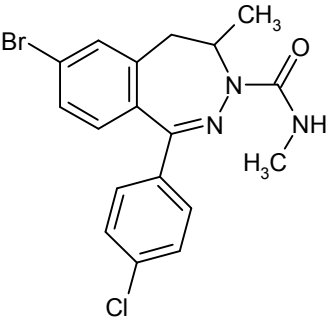
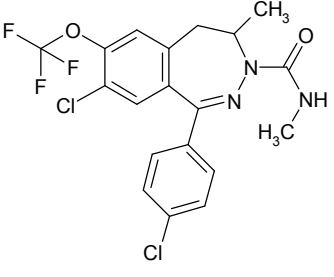
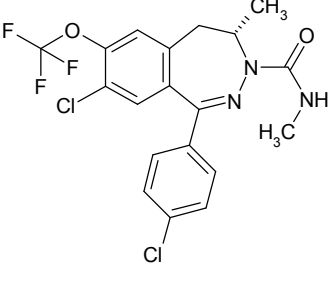
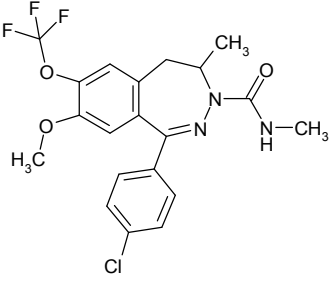
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------------------|------------|---|--|
| 125 ^a | | (±)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-4-metil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,34 (d, 3H), 2,72 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H), 4,07 – 4,21 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,49 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,63 min; m/z = 389, 391 (patrón isotópico de Cl, M+H) ⁺ |
| 126A | | (±)-1-(4-Clorofenil)-8-metoxi-4-metil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina | EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 1,63 min; m/z = 385 (M+H) ⁺ |

Los siguientes compuestos se prepararon análogamente al Ejemplo 49A a partir de las 4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepinas correspondientes:

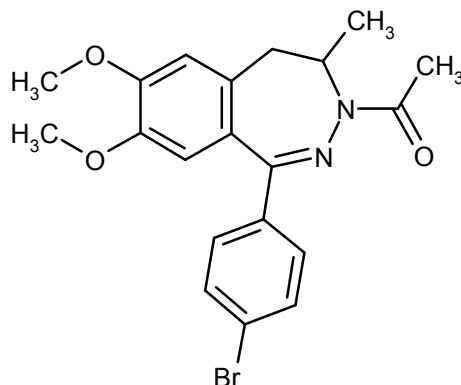
| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------|------------|--|--|
| 127A | | (±)-1-(4-Bromofenil)-4-etil-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,86 (t, 3H), 1,04 – 1,17 (m, 1H), 1,32 – 1,44 (m, 1H), 2,91 (d, 3H), 3,01 (dd, 1H), 3,08 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,27 – 5,36 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,68 (c, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,54 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,53 min; m/z = 446; 448 (patrón isotópico de Br, M+H) ⁺ |
| 128A | | (±)-1-(4-Bromofenil)-4-isopropil-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,84 (d, 3H), 0,86 (d, 3H), 0,97 (t, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,01 (dd, 1H), 3,15 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,16 – 5,32 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,66 (c, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,55 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): R _t = 1,40 min; m/z = 460; 462 (patrón isotópico de Br, M+H) ⁺ |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------|---|--|--|
| 129A |  | <p>(±)-7-Bromo-1-(4-clorofenil)-<i>N</i>,4-dimetil-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,93 (d, 3H), 2,84 – 2,94 (m, 4H), 3,11 (d, 1H), 5,44 – 5,56 (m, 1H), 6,44 – 6,55 (m, 1H), 6,95 (d, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,36 – 7,42 (m, 5H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,51 min; m/z = 406; 408 (patrón isotópico de Br, M+H)⁺</p> |
| 130A |  | <p>(±)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-<i>N</i>,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,95 (d, 3H), 2,92 (d, 3H), 2,96 (dd, 1H), 3,16 (dd, 1H), 5,51 – 5,60 (m, 1H), 6,50 (c, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,43 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,61 min; m/z = 446; 448 (patrón isotópico de Cl, M+H)⁺</p> |
| 131A |  | <p>(4<i>S</i>)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-<i>N</i>,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento VIIIa HPLC anal. (Procedimiento Da): R_t = 2,37 min [α]_D²⁰ = +73,0° (c = 1,00; MeOH) EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,64 min; m/z = 446; 448 (patrón isotópico de Cl, M+H)⁺</p> |
| 132A |  | <p>(±)-1-(4-Clorofenil)-8-metoxi-<i>N</i>,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,96 (d, 3H), 2,88 (dd, 1H), 2,92 (d, 3H), 3,12 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 5,44 – 5,54 (m, 1H), 6,46 – 6,54 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,46 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,50 min; m/z = 442 (M+H)⁺</p> |

Ejemplo 133A

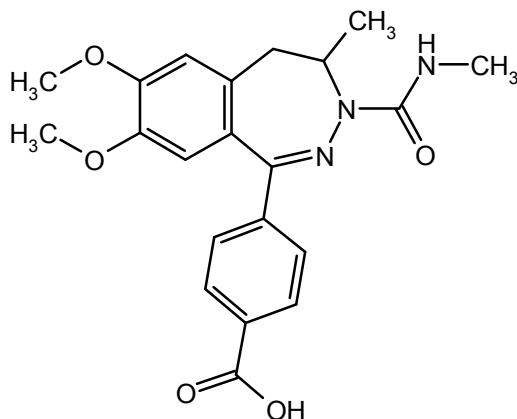
(±)-1-[1-(4-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-il]etanona



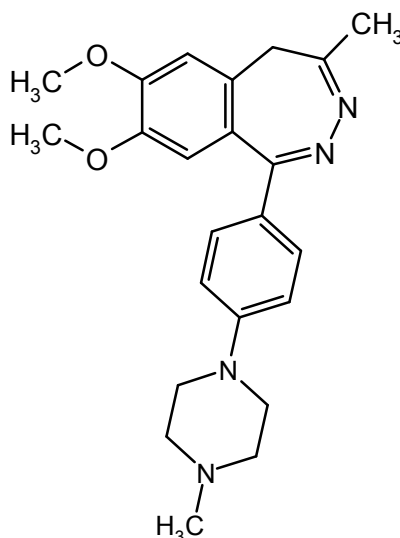
- 5 Se mezclaron 274 mg (0,73 mmoles) de (±)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina (Ejemplo 47A) con 7 ml (73 mmoles) de anhídrido de ácido acético y se agitó durante 1 h a 140 °C de temperatura de la camisa. Después de enfriarse se añadieron 25 ml de solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución sat. de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó cromatográficamente. Se obtuvieron 195 mg (64 % d. t.) del producto en forma de un aceite marrón.
- 10 EM-CL (Procedimiento 1): Rt = 1,29 min; m/z = 417/419 (M+H)⁺, patrón isotópico de Br.
 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,19 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,76 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,33 – 5,42 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,59 (d, 2H).

Ejemplo 134A

Ácido (±)-4-[7,8-dimetoxi-4-metil-3-[(metilamino)carbonil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-1-il]benzoico



- 15 Se suspendieron 5,03 g (11,64 mmoles) de (±)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo 49A) en 65 ml de sulfóxido de dimetilo y se mezclaron con 1,33 g (2,33 mmoles) de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (CAS [12150-46-8]), 130 mg (0,58 mmoles) de acetato de paladio (II) y 4,5 g (46,5 mmoles) de acetato de potasio. La mezcla se expuso media hora a temperatura ambiente a una presión de monóxido de carbono de 19 bar (1,9 MPa) con agitación. Luego se descomprimió, se evacuó y a 100 °C se agitó de nuevo con una presión de monóxido de carbono de 20 bar (2 MPa) durante 20 horas. Para el procesamiento se filtró, se lavó con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó tres veces con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó cromatográficamente. Se obtuvieron 466 mg (10 % d. t.) del producto en forma de un sólido oscuro.
- 20 EM-CL (Procedimiento 3): Rt = 0,96 min; m/z = 398 (M+H)⁺.
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,96 (d, 3H), 2,89 (dd, 1H), 2,91 (d, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,52 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 8,13 (d, 2H).
- 25

Ejemplo 135A7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5*H*-2,3-benzodiazepina

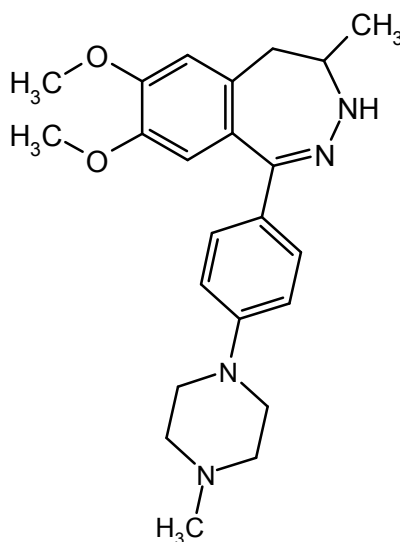
5 El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 7 a partir de 1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-4-metil-5*H*-2,3-benzodiazepina (Ejemplo 45A).

EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 0,71$ min; $m/z = 393$ (M+H)

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 2,02$ (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,45 (m, 4H), 2,73 (d, 1H), 3,23 (m, 4H), 3,38 (d, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,74 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,45 (d, 2H).

Ejemplo 136A

10 (\pm)-7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepina



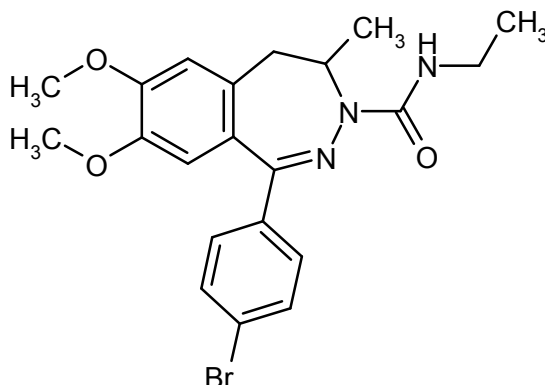
El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 7 a partir de 7,8-dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-5*H*-2,3-benzodiazepina (Ejemplo 135A).

EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 0,57$ min; $m/z = 395$ (M+H)

15 RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): $\delta = 1,09$ (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,41 (m, 1H), 2,43 (m, 4H), 2,74 (dd, 1H), 3,17 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,90 (s, 1H), 7,34 (d, 2H).

Ejemplo 137A

(±)-1-(4-Bromofenil)-N-etil-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



- 5 Una solución de 150 mg (0,4 mmoles) de (±)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina (Ejemplo 47A) en 6 ml de diclorometano se agitó a TA con 56,8 mg (0,8 mmoles) de isocianato de etilo y durante 16 h a esta temperatura. El lote se liberó del disolvente en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC prep. Se obtuvieron 120 mg (67 % d. t.) del compuesto del título en forma de un sólido.
- EM-CL (Procedimiento 5): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 446$; 448 (patrón isotópico de Br, $M+H$)⁺
- 10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,96$ (d, 3H), 1,18 (t, 3H), 2,84 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 3,29 – 3,39 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,40 – 5,50 (m, 1H), 6,53 (t, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,53 (d, 2H).

Por tanto, los compuestos mencionados en los ejemplos precedentes 49.1A; 49.2A; 50A; 51A; 52A; 52.1A; 52.2A; 54A; 55A; 60A; 83A; 83.1A; 83.2A; 84A; 84.1A; 84.2A; 85A; 85.1A; 85.2A; 87A a 93A y 95A a 97A; 127A a 133A, así como 137A, representan valiosos compuestos intermedios seleccionados de fórmula general (Ia) que se utilizan preferiblemente en la preparación de los compuestos según la invención.

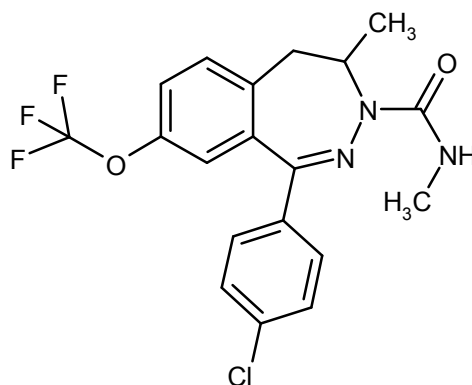
- 15 Por tanto, también son objeto de la presente invención los siguientes productos intermedios según la invención de fórmula general Ia:
- (4R)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 20 (±)-1-(4-Clorofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(3-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-8-Bromo-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4R)-8-Bromo-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-8-Bromo-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 25 (4S)-1-(4-Bromofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-8-hidroxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-8-terc-Butil-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-8-terc-Butil-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 30 (4R)-8-terc-Butil-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-7-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-7-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4R)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-7-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4,8-trimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

- (4S)-1-(4-Clorofenil)-N,4,8-trimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (4R)-1-(4-Clorofenil)-N,4,8-trimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-8-amino-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-[8-terc-Butil-1-(4-clorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-il]jetanona
 5 (±)-8-Acetamido-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Bromofenil)-7-hidroxi-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dihidroxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Bromofenil)-7,8-bis(difluorometoxi)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dietoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 10 (±)-7-Bromo-1-(4-Clorofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Clorofenil)-7-ciano-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Bromofenil)-7-(difluorometoxi)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Bromofenil)-4-etil-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Bromofenil)-4-isopropil-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 15 (±)-7-Bromo-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (4S)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Clorofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-[1-(4-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-il]jetanona
 20 (±)-1-(4-Bromofenil)-N-etil-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

Preparación de los compuestos según la invención de fórmula general I

Ejemplo 1

(±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



- 25 Se disolvieron 145 mg (3,64 mmoles) de hidróxido de sodio en 8,7 ml de agua y a 0 °C se añadió una solución de 860 mg (2,42 mmoles) de (±)-1-(4-clorofenil)-4-metil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina (Ejemplo 35A) en 35 ml de acetato de etilo. Después de 20 min de agitación a 0 °C se añadieron 877 mg (7,27 mmoles, 0,80 ml) de cloroformiato de isopropenilo (CAS [57933-83-2]) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 2,5 h a 0 °C. A continuación se separaron las fases, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio y se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 35 ml de THF, se añadieron 2 mg (0,02 mmoles) de 1-metilpirrolidina y 6,1 ml (12,1 mmoles) de solución 2 M de metilamina en THF. La mezcla de reacción se agitó en un tubo de presión cerrado en total durante 10 h a 70 °C. A este respecto, después de 5 h se interrumpió, la mezcla se enfrió y se añadieron otros 6,1 ml de solución de metilamina y de nuevo se calentó durante 5 h a 70 °C. La mezcla se repartió luego a TA entre agua y
- 30

acetato de etilo y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de cloruro de sodio, se secaron con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 540 mg (54 % d. t.) del producto deseado en forma de un aceite amarillo, que después de la

5 concentración en diclorometano se produjo en forma de una espuma sólida. Además, se aislaron 428 mg (36 % d. t.) del producto intermedio 1-(4-clorofenil)-4-metil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxilato de isopropenilo. (EM-CL del producto secundario (Procedimiento 2): R_t = 1,60 min; m/z = 439 (M+H)⁺).

Analítica del compuesto del título: EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,53 min; m/z = 412; 414 (patrón isotópico de Cl, M+H)⁺

10 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,91 (d, 3H), 2,90 (d, 3H), 2,96 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H), 5,46 – 5,55 (m, 1H), 6,47 – 6,52 (m, 1H), 6,94 (s, a, 1H), 7,17 – 7,29 (m, 2H), 7,39 (s, 4H).

Separación de enantiómeros

488 mg de (±)-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo 1) se separaron en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones:

15 Sistema: Dionex: bomba P 580, Gilson: manipulador de líquidos 215, Knauer: detector de UV K-2501; columna:

Chiralpak IC 5 μm 250 x 30 mm; eluyente: hexano / 2-propanol 80:20 (v/v); flujo: 50 ml/min; temperatura: TA; solución: 488 mg / 8 ml de DCM/EtOH; inyección: 16 x 0,5 ml; detección: UV 254 nm.

Ejemplo 1.1: (4S)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

224 mg, HPLC (Procedimiento A): R_t = 3,31 min, pureza > 99,9 %

20 Valor de rotación: [α]_D²⁰ = -265,9° ± 0,21° (c = 1,00; cloroformo)

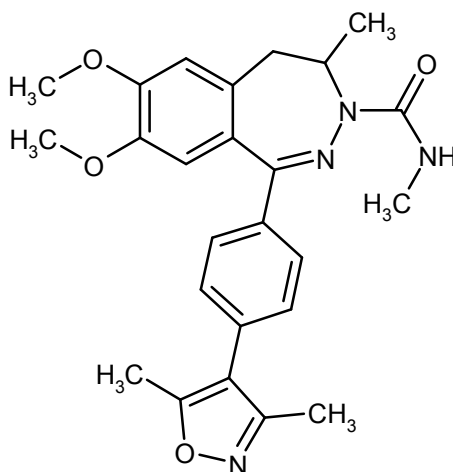
Ejemplo 1.2: (4R)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

231 mg, HPLC (Procedimiento A): R_t = 4,18 min, pureza 99,5 %

Valor de rotación: [α]_D²⁰ = +254,7° ± 0,16° (c = 1,00; cloroformo)

Ejemplo 2

25 (±)-1-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



Se disolvieron 1,13 g (2,61 mmoles) de (±)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo 49A) en 18 ml de 1,4-dioxano y se añadieron 932 mg (6,61 mmoles) de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (CAS [16114-47-9]), 2,90 ml de solución acuosa 1,5 M de carbonato potásico y 363 mg (0,44 mmoles) de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (complejo con CH₂Cl₂, CAS [95464-05-4]). La mezcla se repartió en 3 porciones y cada una se irradió respectivamente 15 min a 130 °C en microondas. Los lotes parciales se combinaron de nuevo y se concentraron en el evaporador rotatorio a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 900 mg (73 % d. t.) del producto deseado en forma de una espuma marrón.

35 EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,22 min; m/z = 449 (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0,97 (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,65 (d, 3H), 2,61 – 2,67 (m, 1H), 2,91 (dd, 1H), 3,56 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,99 – 5,08 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,56 (c, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,74 (d, 2H).

Separación de enantiómeros

900 mg de (\pm)-1-[4-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo 2) se separaron en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones:

- 5 Sistema: Agilent: Prep 1200, bomba 2xPrep G1361A, DLA G2258A, MWD G1365D, Prep FC G1364B; columna: Chiralpak ID 5 μ m 250 x 20 mm; eluyente: hexano / isopropanol 70:30 (v/v); flujo: 40 ml/min; temperatura: TA; solución: 900 mg / 6 ml de MeOH/MeCl; inyección: 12 x 0,1 ml, 13 x 0,2 ml; detección: UV 280 nm.

Ejemplo 2.1: (*4R*)-1-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

- 10 324 mg, sólido incoloro, HPLC (Procedimiento B): $R_t = 7,6$ min, pureza > 99 %
Valor de rotación: $[\alpha]_D^{20} = -150,9^\circ \pm 0,08^\circ$ (c = 1,06; metanol)

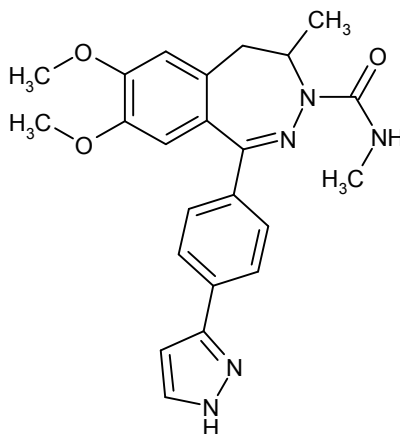
Ejemplo 2.2: (*4S*)-1-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

- 15 321 mg, sólido incoloro, HPLC (Procedimiento B): $R_t = 9,0$ min, pureza 98,6 %
Valor de rotación: $[\alpha]_D^{20} = +148,0^\circ \pm 0,08^\circ$ (c = 1,03; metanol)

La estereoquímica absoluta del Ejemplo 2.2 se determinó mediante un análisis estructural por rayos X del complejo del Ejemplo 2.2 y el bromodominio 1 de BRD4.

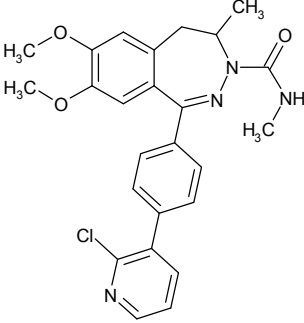
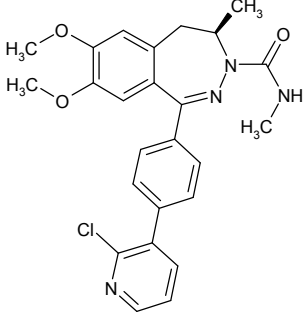
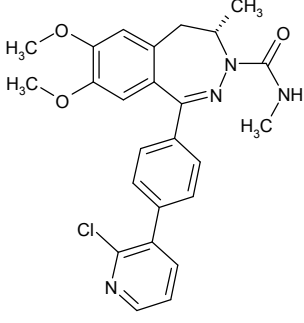
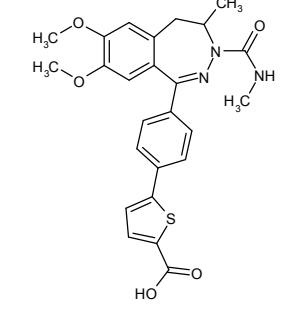
Ejemplo 3

(\pm)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(1*H*-pirazol-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

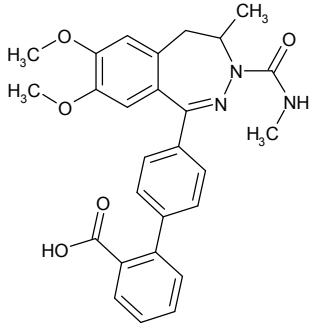


- 20 La reacción se realizó análogamente al Ejemplo 2 con 100 mg (231 μ moles) de (\pm)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo 49A), 2 ml de 1,4-dioxano, 65 mg (585 μ moles) de ácido 1*H*-pirazol-5-borónico (CAS [376584-63-3]), 0,25 ml de solución acuosa 1,5 M de carbonato potásico y 32 mg (0,44 mmoles) de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (complejo con CH_2Cl_2 , CAS [95464-05-4]). Se obtuvieron 55 mg (56 % d. t.) del producto.
- 25 EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,04$ min; $m/z = 420$ (M+H)⁺
RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-*d*6): $\delta = 0,97$ (d, 3H), 2,61 – 2,67 (m, 1H), 2,65 (d, 3H), 2,91 (dd, H), 3,54 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 4,99 – 5,08 (m, 1H), 6,50 – 6,53 (m, 2H), 7,76 – 7,78 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,73 – 7,75 (m, 1H), 7,84 (s, 2H), 12,92 (a, 1H).

- 30 Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo 2 a partir del Ejemplo 49A y los derivados de ácido borónico, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

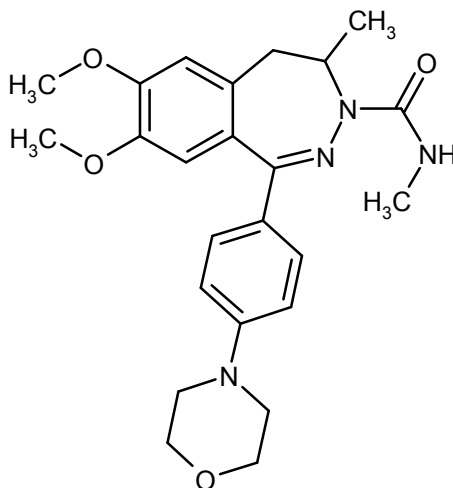
| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|---|--|--|
| 4 |  | <p>(±)-1-[4-(2-Cloropiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>6): δ = 0,96 (d, 3H), 2,65 (d, 3H), 2,66 – 2,71 (m, 1H), 2,93 (dd, H), 3,55 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 5,00 – 5,11 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,60 (c, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,51 – 7,55 (m, 1H), 7,76 (d, 2H), 7,92 (dd, 1H), 8,43 (dd, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,24 min; m/z = 465 (M+H)⁺</p> |
| 4.1 |  | <p>(<i>R</i>)-1-[4-(2-Cloropiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XXII HPLC anal. (Procedimiento B): R_t = 7,75 min</p> |
| 4.2 |  | <p>(<i>S</i>)-1-[4-(2-Cloropiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XXII HPLC anal. (Procedimiento B): R_t = 8,89 min</p> |
| 5 |  | <p>Ácido (±)-5-(4-{7,8-dimetoxi-4-metil-3-[(metilamino)carbonil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-1-il}fenil)tiofeno-2-carboxílico</p> | <p>EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,15 min; m/z = 480 (M+H)⁺</p> |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|---|---|---|
| 6 |  | <p>Ácido (±)-4'-{[7,8-dimetoxi-4-metil-3-[(metilamino)carbonil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-1-il]bifenil-2-carboxílico</p> | <p>EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,19$ min; $m/z = 474$ (M+H)⁺</p> |

Ejemplo 7

(±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



5

Se disolvieron 100 mg (231 μ moles) de (±)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **49A**) en 2 ml de tolueno y se añadieron 24 mg (278 μ moles) de morfolina, 56 mg (578 μ moles) de *tert*-butanolato de sodio, 2 mg (2 μ moles) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (CAS [51364-51-3]) y 5,5 mg (12 μ moles) de 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (CAS [564483-18-7]). La mezcla se irradió 15 min a 130 °C en microondas. El catalizador se separó por filtración, el filtrado se concentró a sequedad en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 7 mg (9 % d. t.) del producto deseado en forma de un sólido ligeramente amarillento.

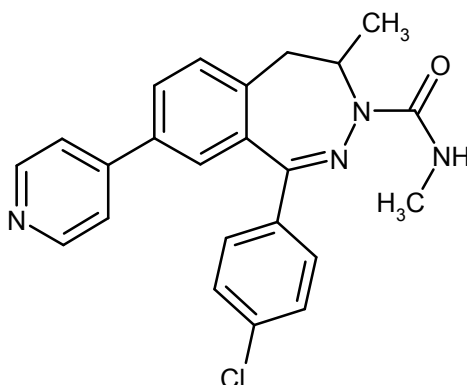
EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,09$ min; $m/z = 439$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,02$ (d, 3H), 2,39 – 2,44 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,81 (dd, H), 3,14 – 3,22 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,68 – 3,74 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,82 – 4,94 (m, 1H), 6,27 (c, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,57 (s, 2H).

15

Ejemplo 8

(±)-1-(4-Clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-(piridin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



5 Se disolvieron 100 mg (246 μ moles) de 8-bromo-1-(4-clorofenil)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **52A**) en 1,3 ml de tolueno y se añadieron 0,2 ml de agua y 30 mg (246 μ moles) de ácido piridin-4-borónico (CAS [1692-15-5]), 51 mg (369 μ moles) de carbonato potásico y 18 mg (25 μ moles) de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (CAS [95464-05-4]). La mezcla se agitó durante 16 h a 70 °C. La mezcla se mezcló con solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio. Los

10 disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio. El residuo marrón (88 mg) se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 6,8 mg (7 % d. t.) del producto deseado en forma de un sólido ligeramente amarillento.

UPLC/EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,03$ min; $m/z = 405$ (M+H)⁺

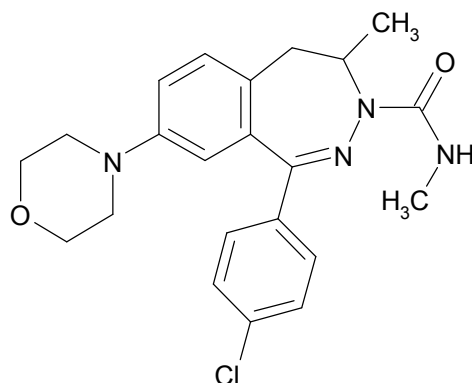
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,97$ (d, 3H), 2,91 (d, 3H), 2,99 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 5,47 – 5,57 (m, 1H), 6,48 (c, 1H), 7,33 – 7,49 (m, 8H), 7,61 (dd, 1H), 8,62 (d, 2H).

15 Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo 8 a partir del Ejemplo **52A** y los derivados de ácido borónico, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|--|
| 9 | | (±)-1-(4-Clorofenil)-8-ciclopropil- <i>N</i> ,4-dimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,54$ min; $m/z = 368$ (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,53 - 0,58$ (m, 2H), 0,86 – 0,94 (m, 2H), 0,93 (d, 3H), 1,73 – 1,82 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 5,47 – 5,48 (m, 1H), 6,40 – 6,46 (m, a, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,00 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,35 – 7,44 (m, 4H). |
| 10 | | (±)-1-(4-Clorofenil)- <i>N</i> ,4-dimetil-8-{4-[(metilamino)sulfonyl]fenil}-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,32$ min; $m/z = 497$ (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,98$ (d, 3H), 2,69 (d, 3H), 2,91 (d, 3H), 2,99 (dd, 1H), 3,19 (dd, 1H), 3,09 (dd, 1H), 4,26 (c, 1H), 5,47 – 5,56 (m, 1H), 6,48 (c, 1H), 7,30 – 7,48 (m, 6H), 7,55 – 7,61 (m, 3H), 7,88 (d, 2H). |

Ejemplo 11

(±)-1-(4-Clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



5 Se disolvieron 200 mg (492 μ moles) de 8-bromo-1-(4-clorofenil)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **52A**) en 4 ml de tolueno y se añadieron 52 mg (590 μ moles) de morfolina, 118 mg (1,23 mmoles) de *tert*-butanolato de sodio, 4,5 mg (5 μ moles) de tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (CAS [51364-51-3]) y 15 mg (25 μ moles) de (*R*)-(+)-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (CAS [98327-87-8]). La mezcla se mezcló con hidrogenocarbonato de sodio sat. y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 44 mg (22 % d. t.) del producto deseado en forma de una espuma de color naranja.

10 EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,33$ min; $m/z = 413$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,93$ (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,81 (dd, H), 2,97 – 3,00 (m, 4H), 3,07 (dd, 1H), 3,78 – 3,81 (m, 4H), 5,35 – 5,45 (m, 1H), 6,44 (c, a, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,44 (d, 2H).

Separación de enantiómeros

14 mg de (±)-1-(4-clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **11**) se separaron en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral en las siguientes condiciones:

20 Sistema: Dionex: bomba P 580, Gilson: manipulador de líquidos 215, Knauer: detector de UV K-2501; columna: Chiralpak IC 5 μ m 250 x 20 mm; eluyente: etanol / metanol 50:50 (v/v); flujo: 15 ml/min; temperatura: TA; solución: 14 mg / 1,2 ml de EtOH/MeOH; inyección: 1 x 1,2 ml; detección: UV 254 nm.

Ejemplo 11.1: (4*S*)-1-(4-Clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

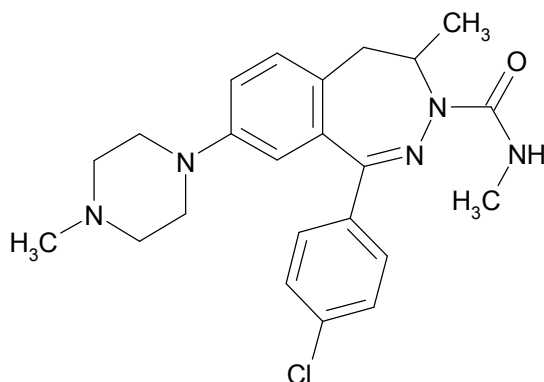
6 mg, sólido incoloro, HPLC (Procedimiento E): $R_t = 2,88$ min, pureza 99,9 %

Ejemplo 11.2: (4*R*)-1-(4-Clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

25 6 mg, sólido incoloro, HPLC (Procedimiento E): $R_t = 3,22$ min, pureza 97,1 %

Ejemplo 12

(±)-1-(4-Clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

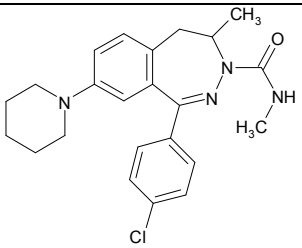


Se disolvieron 100 mg (246 μ moles) de 8-bromo-1-(4-clorofenil)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **52A**) en 2 ml de 1,4-dioxano y se añadieron 30 mg (295 μ moles) de 1-metilpiperazina (CAS [109-01-3]), 33 mg (34 μ moles) de *tert*-butanolato de sodio, 11 mg (12 μ moles) de tris(dibencilideno)acetato de paladio (0) (CAS [51364-51-3]) y 6 mg (12 μ moles) de Xphos (= 2-(diciclohexilfosfina)-2',4',6'-triisopropilbifenilo, CAS [564483-18-7]). La mezcla se irradió durante 15 min a 130 °C en microondas (150 W). La mezcla se mezcló con solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 7 mg (7 % d. t.) del producto deseado en forma de un sólido débilmente amarillo.

EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 0,91$ min; $m/z = 426$ (M+H)⁺

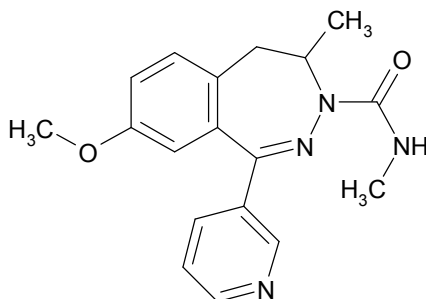
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,94$ (d, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,50 – 2,53 (m, 4H), 2,81 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,00 – 3,09 (m, 5H), 5,33 – 5,45 (m, 1H), 6,38 – 6,46 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,45 (d, 2H).

El siguiente compuesto de ejemplo se preparó análogamente al Ejemplo **12** a partir del Ejemplo **52A** y la amina que pueden obtenerse comercialmente correspondiente:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|--|--|---|
| 13 |  | (±)-1-(4-Clorofenil)- <i>N</i> ,4-dimetil-8-(piperidin-1-il)-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 411$ (M+H) ⁺ RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,94$ (d, 3H), 1,55 – 1,69 (m, 5H), 2,79 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,96 – 3,00 (m, 4H), 3,05 (dd, 1H), 5,33 – 5,43 (m, 1H), 6,38 – 6,45 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,92 (dd, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,45 (d, 2H). |

Ejemplo 14

(±)-8-Metoxi-*N*,4-dimetil-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo **49A** a partir de 155 mg (0,48 mmoles) de 8-metoxi-4-metil-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepina en bruto (Ejemplo **37A**), 230 mg (1,16 mmoles) de cloroformiato de 4-nitrofenilo y 3,0 ml de solución 2 M de metilamina en 8 ml de THF. Se obtuvieron 26 mg (aproximadamente 13 % d. t.) de producto en forma de una espuma de color naranja.

UPLC/EM (Procedimiento 3): $R_t = 0,97$ min; $m/z = 325$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,90$ (d, 3H), 2,90 (d, 3H), 2,91 (dd, 1H), 3,14 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 5,47 – 5,53 (m, 1H), 6,51 – 6,60 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,29 – 7,33 (m, 1H), 7,71 – 7,75 (m, 1H), 8,62 (dd, 2H), 8,77 (d, 1H).

El siguiente compuesto de ejemplo se preparó análogamente al Ejemplo **49A** a partir de la 4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepina correspondiente:

30

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|--|
| 15 | | (±)-7-Cloro-1-(4-clorofenil)- N,4-dimetil-8- (trifluorometoxi)-4,5- dihidro-3H-2,3- benzodiazepin-3- carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 0,86 (d, 3H), 2,65 (d, 3H), 2,87 (dd, 1H), 3,04 (dd, 1H), 5,11 – 5,21 (m, 1H), 6,81 (c, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,75 (s, 1H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,57 min; m/z = 446; 448 (patrón isotópico de Cl, M+H) ⁺ |

Separación de enantiómeros

HPLC preparativa según el Procedimiento IV

- 5 **Ejemplo 15.1:** 7-Cloro-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida, enantiómero 1

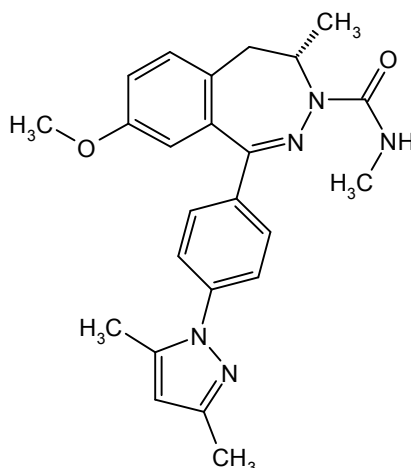
HPLC (Procedimiento F): R_t = 2,86 min, pureza >99 %

Enantiómero 2: 7-Cloro-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida, enantiómero 2

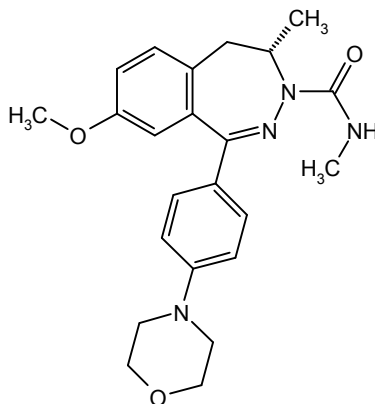
- 10 HPLC (Procedimiento F): R_t = 3,70 min, pureza >99 %

Ejemplo 16

(4S)-1-[4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



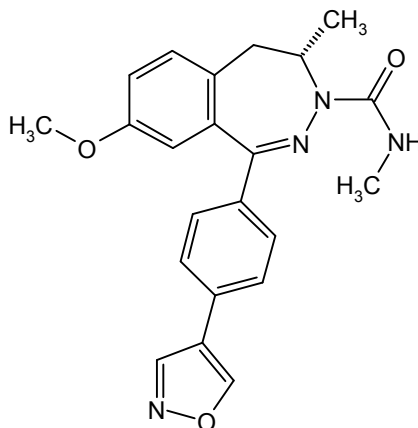
- 15 Se disolvieron bajo argón 100 mg (0,30 mmoles) de (4S)-1-(4-aminofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **53.2A**) en 5 ml de ácido clorhídrico concentrado y se enfrió a 0 °C. En el transcurso de 25 min se dosificó una solución de 24,5 mg de nitrito de sodio en 1 ml de agua y se agitó durante 30 min a esta temperatura. Luego se añadió gota a gota lentamente en el transcurso de 30 min una solución de 140 mg de cloruro de estaño (II) en 1 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se retiró el baño de hielo y se agitó durante 45 min a TA. Luego se añadieron 60,7 µl (0,59 mmoles) de 2,4-pentanodiona y se agitó durante 30 min. Finalmente se añadieron 2 ml de acetonitrilo y se agitó durante 1 h a TA. El lote se añadió sobre agua con hielo y se ajustó un pH de 10 con solución de sosa cáustica y se extrajo tres veces con acetato de etilo. El disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 79 mg (63 % d. t.) del producto deseado.
- 20 UPLC/EM (Procedimiento 2): R_t = 1,32 min; m/z = 418 (M+H)⁺
- 25 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,95 (d, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,11 (dd 1H), 3,69 (s, 3H), 5,39 – 5,48 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 6,46 – 6,54 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,57 (d, 2H).

Ejemplo 17(4S)-8-Metoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

Se disolvieron bajo argón 100 mg (0,30 mmoles) de (4S)-1-(4-aminofenil)-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **53.2A**) en 4 ml de *N,N*-dimetilacetamida, se mezcló con 103 mg (0,44 mmoles) de 1-bromo-2-(2-brometoxi)etano y 0,1 ml (0,59 mmoles) de diisopropiltilamina. Se agitó a 120 °C durante tres días. El lote se añadió sobre agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. El disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 95 mg (79 % d. t.) del producto deseado.

UPLC/EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,18$ min; $m/z = 409$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,07$ (d, 3H), 2,72 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,95 (dd, 1H), 3,25 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,89 (m, 4H), 5,19 – 5,30 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,15 (d, 1H), 7,51 (d, 2H).

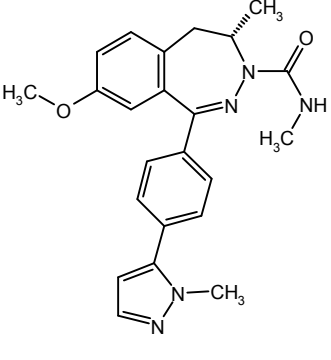
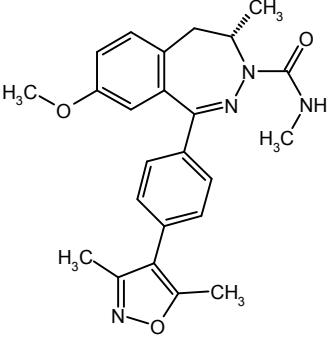
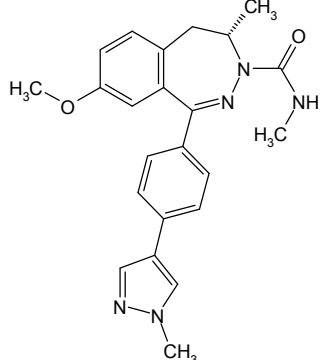
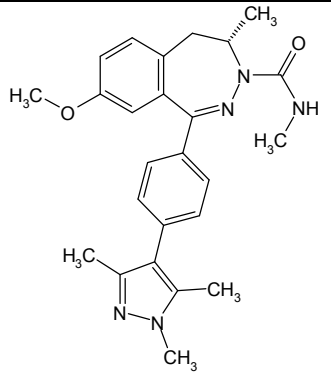
Ejemplo 18(4S)-1-[4-(4-Isioxazolil)fenil]-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

La reacción se realizó análogamente al Ejemplo **3** con 100 mg (249 μ moles) de (4S)-1-(4-bromofenil)-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **54A**), 3,6 ml de 1,4-dioxano, 56 mg (497 μ moles) de ácido isoxazol-4-borónico (CAS [1008139-25-0]), 0,25 ml de solución acuosa 2 M de carbonato potásico y 41 mg (50 μ moles) de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (complejo con CH₂Cl₂, CAS [95464-05-4]). Se obtuvieron 6 mg (6 % d. t.) del compuesto del título.

UPLC/EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,17$ min; $m/z = 391$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,94$ (d, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 5,43 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 8,60 (s, 1H), 8,73 (s, 1H).

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo **3** a partir del compuesto obtenido en el Ejemplo **54A** con los ácidos borónicos, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|---|--|---|
| 19 |  | (4S)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,95 (d, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,44 (m, 1H), 6,36 (d, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,54 (d, 1H), 7,58 (d, 2H). UPLC/EM (Procedimiento 3): R_t = 1,16 min; m/z = 404 (M+H) ⁺ |
| 20 |  | (4S)-1-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,97 (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 5,42 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,57 (d, 2H). UPLC/EM (Procedimiento 3): R_t = 1,25 min; m/z = 419 (M+H) ⁺ |
| 21 |  | (4S)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,99 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,06 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,38 (m, 1H), 6,42 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,80 (s, 1H). UPLC/EM (Procedimiento 3): R_t = 1,08 min; m/z = 404 (M+H) ⁺ |
| 22 |  | (4S)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (d, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,82 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,07 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 5,38 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,56 (d, 2H). UPLC/EM (Procedimiento 3): R_t = 1,16 min; m/z = 432 (M+H) ⁺ |

(continuación)

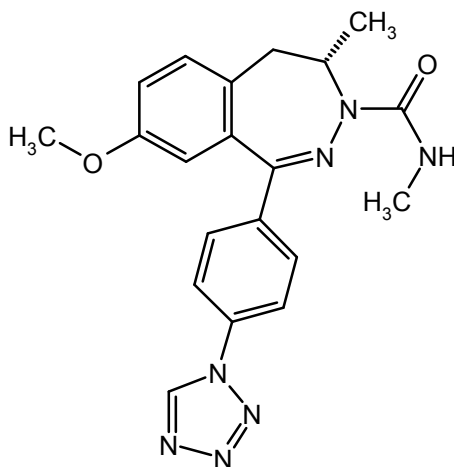
| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|---|
| 23 | | (4S)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1H-pirazol-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,97 (d, 3H), 2,85 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 5,41 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,68 (s a, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,66 (s a, 1H). UPLC/EM (Procedimiento 3): R _t = 1,04 min; m/z = 390 (M+H) ⁺ |

5 El siguiente compuesto de ejemplo se preparó análogamente al Ejemplo 16 a partir del derivado de anilina 53.2A mediante reacción con las dicetonas, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes. Mediante el uso de dicetonas asimétricas se forman respectivamente regioisómeros que pueden separarse por HPLC preparativa.

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|---|
| 24 | | (4S)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | UPLC/EM (Procedimiento 2): R _t = 1,46 min; m/z = 458 (M+H) ⁺ . RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ = 0,79 – 0,84 (m, 2H), 0,95 (d, 3H), 0,97 – 1,01 (m, 2H), 1,24 (t, 3H), 2,02 – 2,07 (m, 1H), 2,69 (c, 2H), 2,83 – 2,93 (m, 4H), 3,11 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 5,39 – 5,47 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,58 (d, 2H). |
| 25 | | (4S)-1-[4-(5-Ciclopropil-3-etil-1H-pirazol-1-il)fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | UPLC/EM (Procedimiento 2): R _t = 1,47 min; m/z = 458 (M+H) ⁺ . RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,79 – 0,84 (m, 2H), 0,95 (d, 3H), 1,0 – 1,06 (m, 2H), 1,28 (t, 3H), 1,8 – 1,9 (m, 1H), 2,71 (c, 2H), 2,84 – 2,95 (m, 4H), 3,07 – 3,14 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 5,37 – 5,47 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 6,45 – 6,54 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,59 (d, 2H), 7,67 (d, 2H). |

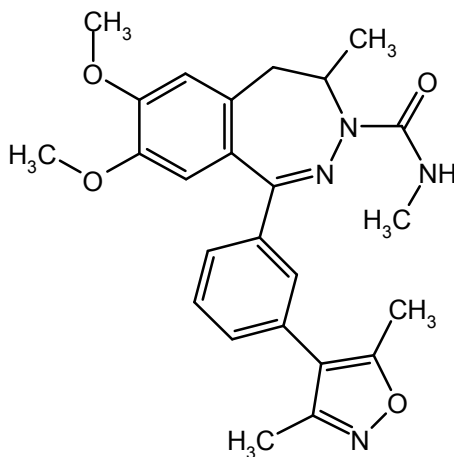
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|---|
| 26 | | <p>(4S)-8-Metoxi-1-{4-[3-(metoximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]fenil}-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>UPLC/EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,25$ min; $m/z = 448$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,94$ (d, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,84 – 2,93 (m, 4H), 3,12 (dd, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,69 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 5,44 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,59 (d, 2H).</p> |
| 27 | | <p>(4S)-8-Metoxi-1-{4-[5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]fenil}-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>UPLC/EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,28$ min; $m/z = 448$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,95$ (d, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,82 – 2,93 (m, 4H), 3,10 (dd, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 4,42 (dd, 2H), 5,37 – 5,48 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,67 (d, 1H), 6,89 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,64 (d, 2H).</p> |
| 28 | | <p>(4S)-1-{4-[5-Ciclopropil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]fenil}-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>UPLC/EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,24$ min; $m/z = 507$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,88$ – 0,92 (m, 2H), 0,96 (d, 3H), 1,08 – 1,13 (m, 2H), 1,90 – 1,96 (m, 1H), 2,85 – 2,94 (m, 4H), 3,13 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 5,45 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,53 (m, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,91 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,47 (s a, 1H), 7,64 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 8,32 (d, 1H), 8,59 (s a, 1H), 9,10 (s a, 1H).</p> |
| 29 | | <p>(4S)-1-{4-[3-Ciclopropil-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]fenil}-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>UPLC/EM (Procedimiento 2): $R_t = 1,32$ min; $m/z = 507$ (M+H)⁺. RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,85$ – 0,89 (m, 2H), 0,93 (d, 3H), 1,00 – 1,06 (m, 2H), 2,07 (tt, 2H), 2,82 – 2,91 (m, 4H), 3,08 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 5,38 – 5,45 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,32 – 7,44 (m, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 8,59 (s a, 1H).</p> |

Ejemplo 30(4S)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1*H*-tetrazol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

5 Se agitaron bajo argón 100 mg (0,30 mmoles) de (4*S*)-1-(4-aminofenil)-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **53.2A**) con 157 μ l (0,95 mmoles) de éster trietílico de ácido ortofórmico, 271 μ l (4,73 mmoles) de ácido acético y 24 mg (0,37 mmoles) de azida de sodio durante 3 horas a 80 °C. El lote se añadió sobre solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. El disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida. Se obtuvieron 74 mg (63 % d. t.) del producto deseado.

10 UPLC/EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,04$ min; $m/z = 392$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,91$ (d, 3H), 2,92 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,15 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 5,50 (m, 1H), 6,55 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,69 (d, 2H), 7,74 (d, 2H), 9,05 (s, 1H).

Ejemplo 31(±)-1-[3-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

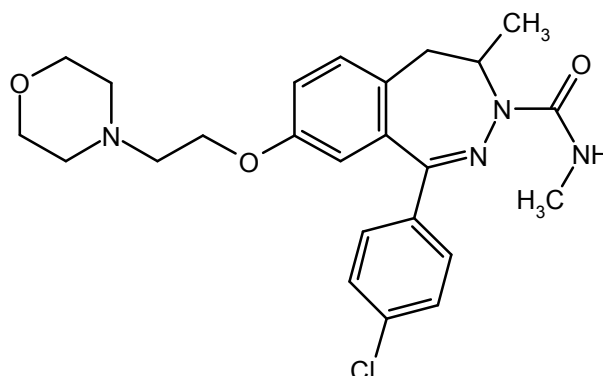
15 La reacción se realizó análogamente al Ejemplo **2** con 170 mg (393 μ moles) de (±)-1-(3-bromofenil)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **51A**), 4 ml de 1,4-dioxano, 111 mg (768 μ moles) de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico (CAS [16114-47-9]), 0,39 ml de solución acuosa 2 M de carbonato potásico y 64 mg (79 μ moles) de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (complejo con CH₂Cl₂, CAS [95464-05-4]). Se obtuvieron 97 mg (54 % d. t.) del compuesto del título.

20 UPLC/EM (Procedimiento 3): $R_t = 1,16$ min; $m/z = 449$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,98$ (d, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,13 (dd, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,46 (m, 1H), 6,52 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,33 (s a, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,51 (m, 1H).

25

Ejemplo 32

(±)-1-(4-Clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



5 Se mezclaron una solución de 57,4 mg (167 μ moles) de (±)-1-(4-clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-hidroxi-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **55A**) en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida con 272 mg de carbonato de cesio y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. A continuación se añadieron 77,7 mg (417 μ moles) de 4-(2-cloroetil)morfolina. La mezcla se agitó durante 16 horas a 60 °C. Para el procesamiento, la mezcla de reacción se concentró, se mezcló con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. Según cromatografía ultrarrápida se obtuvieron 26 mg (33 % d. t.) del compuesto del título.

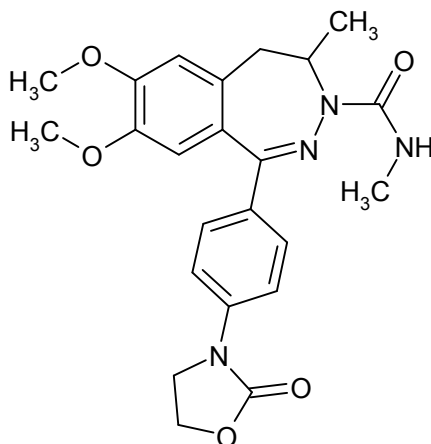
10 UPLC/EM (Procedimiento 3): R_t = 0,88 min; m/z = 457; 459 (M+H, patrón isotópico de Cl)⁺
 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,92 (d, 3H), 2,53 (m, 4H), 2,73 (m, 2H), 2,85 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,72 (m, 4H), 3,97 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,60 (d, 1H), 6,88 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,41 (d, 2H).

15 El siguiente compuesto de ejemplo se preparó análogamente al Ejemplo **32** con el heterociclicloroalcano, que puede obtenerse comercialmente, correspondiente:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|--|
| 33 | | (±)-1-(4-Clorofenil)- <i>N</i> ,4-dimetil-8-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,92 (d, 3H), 1,81 (m, 4H), 2,63 (m, 4H), 2,85 (dd, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,88 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 4,00 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,41 (d, 2H). UPLC/EM (Procedimiento 3): R_t = 0,88 min; m/z = 457; 459 (M+H, patrón isotópico de Cl) ⁺ |

Ejemplo 34

(±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



5 Se dispusieron 100 mg (0,231 mmoles) de (±)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **49A**), 22 mg (0,254 mmoles) de oxazolidin-2-ona, 98 mg (0,46 mmoles) de fosfato de potasio y 88 mg (0,46 mmoles) de yoduro de cobre (I) bajo argón en 4 ml de dioxano desgasificado. A continuación se añadieron bajo argón 82 mg (0,93 mmoles) de *N,N*-dimetiletildiamina, se desgasificó de nuevo y la mezcla se calentó durante 3 horas a 130 °C. Después de enfriarse, la mezcla se mezcló con acetato de etilo y solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase acuosa se extrajo otras tres veces con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio. El disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 50 mg (49 % d. t.) del producto deseado en forma de un sólido.

EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,0$ min; $m/z = 439$ (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,03$ (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,88 (s, a, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,09 – 4,16 (m, 2H), 4,53 (t, 2H), 5,37 – 5,47 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 7,60 (d, 2H).

Ejemplo 34.1

(4*S*)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

20 Análogamente a la preparación de Ejemplo **34**, a partir de 100 mg (0,231 mmoles) de (4*S*)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **49.2A**) se obtuvieron 84 mg (82 % d. t.) del producto deseado en forma de un sólido mediante reacción con 22 mg (0,254 mmoles) de oxazolidin-2-ona después de la purificación por HPLC preparativa.

EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,0$ min; $m/z = 439$ (M+H)⁺

$[\alpha]_D^{20} = 237,1^\circ$ ($c = 1,00$; metanol)

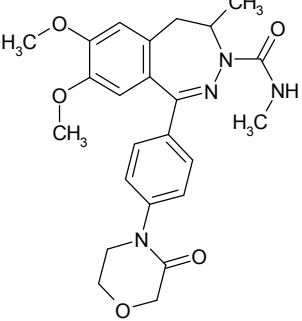
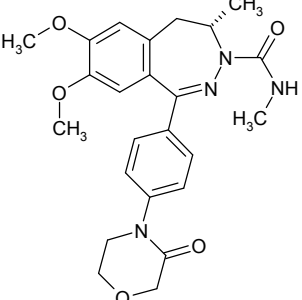
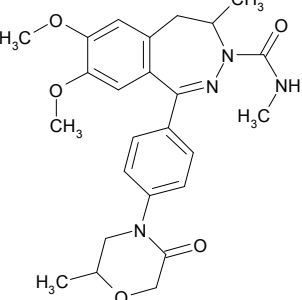
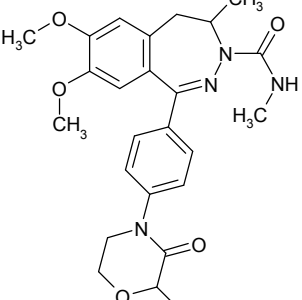
25 Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo **34** a partir del Ejemplo **49A** o Ejemplo **49.2A** y las lactamas o carbamatos cíclicos, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----------|------------|--|---|
| 35 | | (±)-7,8-Dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-1-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1,00$ (d, 3H), 1,92 – 2,02 (m, 2H), 2,54 – 2,65 (m, 2H), 2,80 (dd, 1H), 2,88 (s, a, 3H), 3,06 (d, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,68 – 3,75 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,41 (c, 1H), 6,44 (m, 1H), 6,63 (s, 3H), 6,72 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,53 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,04$ min; $m/z = 451$ (M+H) ⁺ |

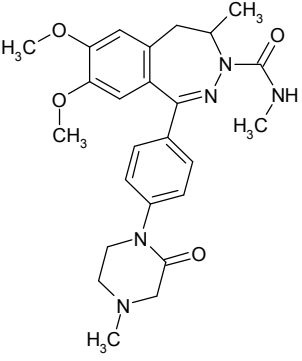
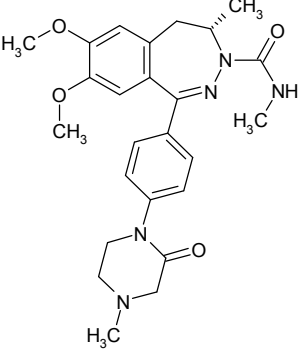
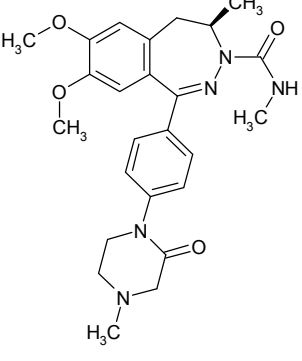
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|---|
| 36 | | <p>(±)-1-[4-(4-Bencil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,99 (d, 3H), 2,78 – 2,87 (m, 3H), 2,89 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,37 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,69 – 3,77 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,38 – 5,47 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,30 – 7,39 (m, 7H) 7,53 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,06 min; m/z = 542 (M+H)⁺</p> |
| 37 | | <p>(±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,98 (d, 3H), 2,06 – 2,20 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,82 (s, a, 2H), 3,90 – 4,01 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,43 (m, 1H), 6,46 (c, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,28 (d, 2H) 7,53 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,70 min; m/z = 480 (M+H)⁺</p> |
| 38 | | <p>(±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,00 (d, 3H), 2,20 – 2,30 (m, 2H), 2,82 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,78 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 4,45 (t, 2H), 5,37 – 5,48 (m, 1H), 6,45 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,54 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,96 min; m/z = 453 (M+H)⁺</p> |
| 39 | | <p>(±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,03 (d, 3H), 2,16 – 2,25 (m, 2H), 2,65 (t, 2H), 2,80 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,07 (dd, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,88 – 3,93 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,35 – 5,45 (m, 1H), 6,40 (s, a, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,68 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,04 min; m/z = 437 (M+H)⁺</p> |

(continuación)

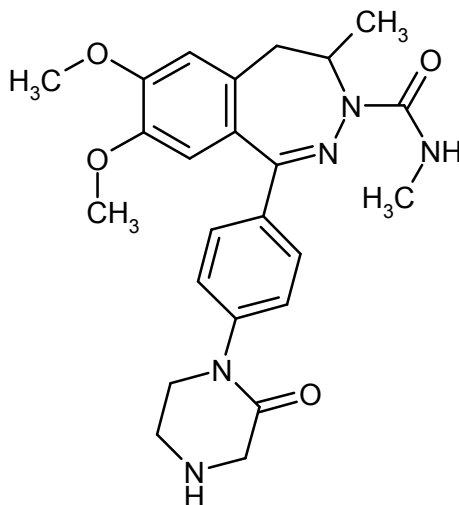
| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------|---|--|--|
| 40 |  | <p>(±)-7,8-Dimetoxi-<i>N</i>,4-dimetil-1-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,01 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,80 – 3,86 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,07 (t, 2H), 4,37 (s, 2H), 5,39 – 5,49 (m, 1H), 6,46 (s, a, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,57 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,95 min; m/z = 453 (M+H)⁺</p> |
| 40.1 |  | <p>(4<i>S</i>)-7,8-Dimetoxi-<i>N</i>,4-dimetil-1-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,99 (d, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,89 (s, a, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,80 – 3,86 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,06 (t, 2H), 4,37 (s, 2H), 5,39 – 5,49 (m, 1H), 6,47 (s, a, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,56 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,95 min; m/z = 453 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = 135,4° (c = 1,00; metanol)</p> |
| 41 |  | <p>(±)-7,8-Dimetoxi-<i>N</i>,4-dimetil-1-[4-(2-metil-5-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (mezcla de estereoisómeros)</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,01 (d, 3H), 1,36 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,89 (s, a, 3H), 3,09 (d, 1H), 3,54 – 3,62 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,69 – 3,77 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,05-4,16 (m, 1H), 4,35 (d, 1H), 4,43 (d, 1H), 5,44 (m, 1H), 6,45 (s, a, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,56 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,03 min; m/z = 467 (M+H)⁺</p> |
| 42 |  | <p>(±)-7,8-Dimetoxi-<i>N</i>,4-dimetil-1-[4-(2-metil-3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (mezcla de estereoisómeros)</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,01 (d, 3H), 1,57 (dd, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,88 (s, a, 3H), 3,09 (d, 1H), 3,61 – 3,66 (m, 1H), 3,67/3,68 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,98 – 4,08 (m, 2H), 4,11 – 4,18 (m, 1H), 4,38 – 4,46 (m, 1H), 5,39 – 5,49 (m, 1H), 6,45 (s, a, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,56 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,02 min; m/z = 467 (M+H)⁺</p> |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------|---|--|---|
| 43 |  | <p>(±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 0,97 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,37 (s a, 1H), 3,64 (s a, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,77 (s a, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,27 (s a, 1H), 4,83 (s a, 1H), 5,46 (td, 1H), 6,49 (s a, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,38 (d, 2H), 7,56 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,70 min; m/z = 466 (M+H)⁺.</p> |
| 43.1 |  | <p>(4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XIV HPLC anal. (Procedimiento S): R_t = 8,73 min EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,70 min; m/z = 466 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = 107,0° (c = 1,00; metanol)</p> |
| 43.2 |  | <p>(4R)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XIV HPLC anal. (Procedimiento S): R_t = 5,90 min EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,70 min; m/z = 466 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = -119,4° (c = 1,00; metanol)</p> |

Ejemplo 44

(±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(2-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

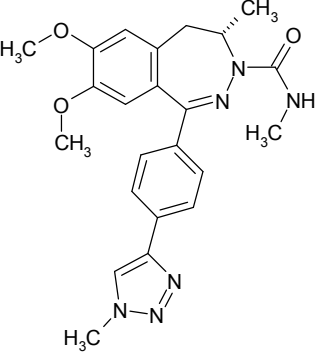
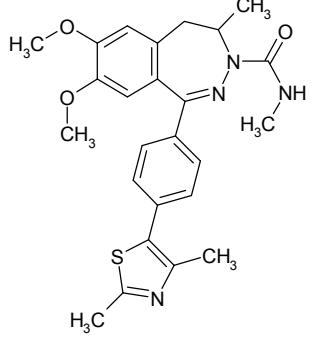
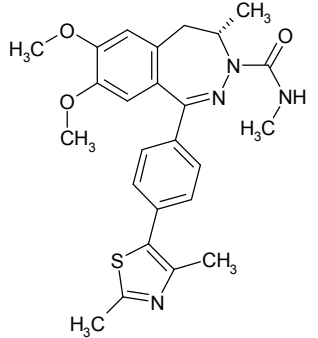
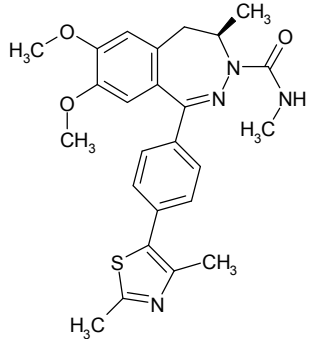


- 5 Se dispusieron 87 mg (0,161 mmoles) de (±)-1-[4-(4-bencil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **36**) bajo argón en 1 ml de etanol y se mezclaron con 17 mg de paladio sobre carbón (10 %). Se hidrogenó con hidrógeno con globo ajustado durante 16 h. Como la reacción todavía no se había completado, se añadió de nuevo una punta de paleta de catalizador y se hidrogenó durante otras 16 h con hidrógeno. El lote en bruto se liberó del catalizador mediante filtro de PTFE, se lavó con acetato de etilo y a continuación el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa.
- 10 Se obtuvieron 20 mg (20 % d. t.) del producto deseado en forma de un sólido.
EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 0,67$ min; $m/z = 452$ (M+H)⁺
RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,98$ (d, 3H), 2,78 – 2,87 (m, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,49 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,74 – 3,79 (m, 1H), 3,86 – 3,91 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,95 – 4,01 (m, 2H), 4,22 (s, a, 1H), 5,39 – 5,49 (m, 1H), 6,44 – 6,51 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

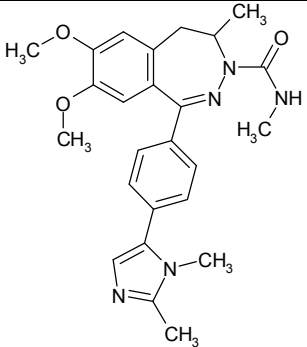
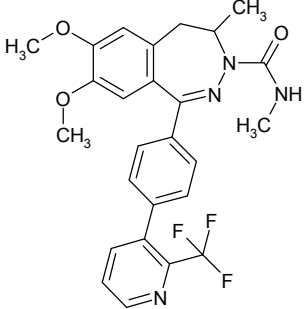
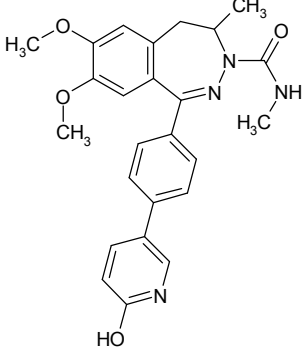
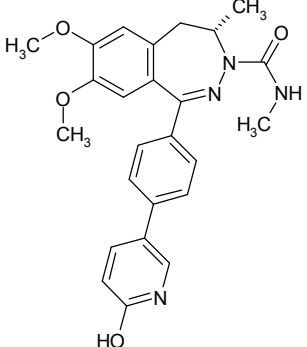
- 15 Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo **2** a partir del Ejemplo **49A** o Ejemplo **49.2A** y los derivados de ácido borónico, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----------|------------|---|--|
| 45 | | (±)-7,8-Dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1,01$ (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,12 (dd, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,18 (s, 3H), 5,40 – 5,50 (m, 1H), 6,46 – 6,53 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,86 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 435$ (M+H) ⁺ |

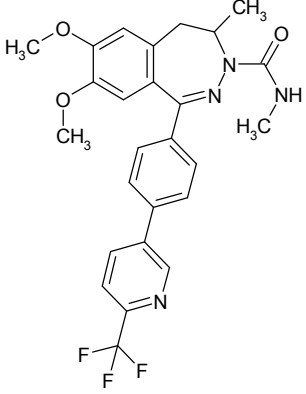
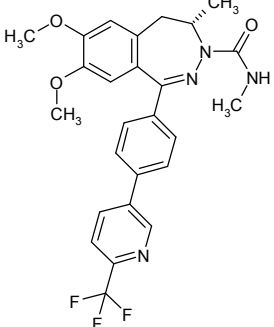
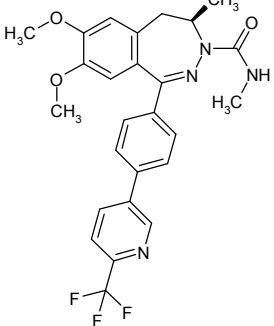
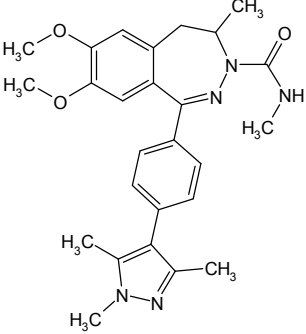
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------|---|--|---|
| 45.1 |  | (4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,00$ min; $m/z = 435$ (M+H) ⁺ $[\alpha]_D^{20} = -71,3^\circ$ (c = 1,00; cloroformo) |
| 46 |  | (±)-1-[4-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1,01$ (d, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,71 (s, 3H), 2,84 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,12 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,44 (m, 1H), 6,48 (c, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,55 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,24$ min; $m/z = 465$ (M+H) ⁺ |
| 46.1 |  | (4S)-1-[4-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida Enantiómero 1 del Ej. 46 Procedimiento de HPLC de separación VIII | HPLC (Procedimiento L): $R_t = 5,9$ min |
| 46.2 |  | (4R)-1-[4-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida Enantiómero 2 del Ej. 46 Procedimiento de HPLC de separación VIII | HPLC (Procedimiento L): $R_t = 8,9$ min $[\alpha]_D^{20} = -127,2^\circ$ (c = 1,00; metanol) |

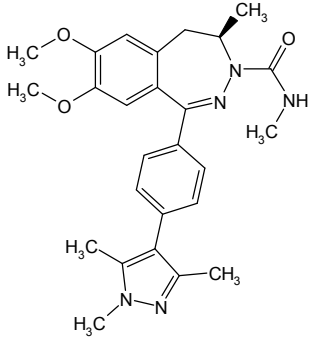
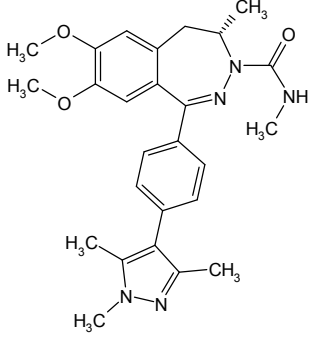
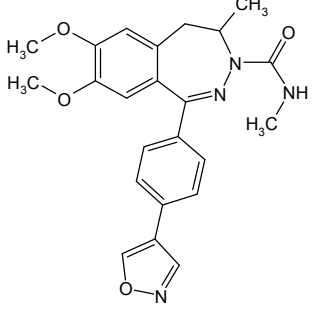
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------|---|--|---|
| 47 |  | <p>(±)-1-[4-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,01 (d, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,10 (dd, 1H), 3,58 (s, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,43 (m, 1H), 6,47 (c, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,57 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,75 min; m/z = 448 (M+H)⁺</p> |
| 48 |  | <p>(±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,01 (d, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,92 (d, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,50 (m, 1H), 6,56 (c, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,54 – 7,61 (m, 3H), 7,79 (dd, 1H), 8,76 (dd, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,28 min; m/z = 499 (M+H)⁺</p> |
| 49 |  | <p>(±)-1-[4-(6-Hidroxipiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,01 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 2,91 (d, 3H), 3,12 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,45 (m, 1H), 6,48 (c, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,69 – 6,80 (s, a 1H), 6,74 (s, 1H), 7,46 (s, a, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,73 (s, a, 1H), 7,86 (s, a, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,94 min; m/z = 447 (M+H)⁺</p> |
| 49.1 |  | <p>(4S)-1-[4-(6-Hidroxipiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,97 min; m/z = 447 (M+H)⁺ $[\alpha]_D^{20}$ = -102,3° (c = 1,00; CHCl_3)</p> |

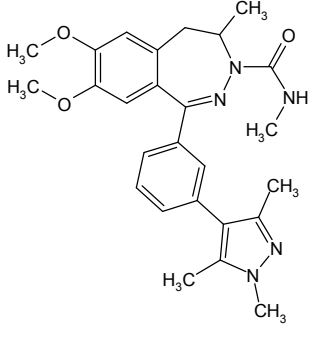
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------|---|--|---|
| 50 |  | <p>(±)-7,8-Dimetoxi-<i>N</i>,4-dimetil-1-[4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,99 (d, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,91 (d, 3H), 3,15 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,49 (m, 1H), 6,54 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,65 (s, a, 4H), 7,79 (d, 1H), 8,10 (dd, 1H), 9,0 (s, a, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,35 min; m/z = 499 (M+H)⁺</p> |
| 50.1 |  | <p>(4<i>S</i>)-7,8-Dimetoxi-<i>N</i>,4-dimetil-1-[4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento IIIa HPLC anal. (Procedimiento K1): R_t = 3,24 min [α]_D²⁰ = 109,2° (c = 1,00; MeOH) EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,36 min; m/z = 499 (M+H)⁺</p> |
| 50.2 |  | <p>(4<i>R</i>)-7,8-Dimetoxi-<i>N</i>,4-dimetil-1-[4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento IIIa HPLC anal. (Procedimiento K1): R_t = 2,54 min [α]_D²⁰ = -113,2° (c = 1,00; MeOH) EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,36 min; m/z = 499 (M+H)⁺</p> |
| 51 |  | <p>(±)-7,8-Dimetoxi-<i>N</i>,4-dimetil-1-[4-(1,3,5-trimetil-1<i>H</i>-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,05 (d, 3H), 2,29 (s, 6H), 2,82 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,41 (m, 1H), 6,42 (c a, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,56 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 3): R_t = 1,11 min; m/z = 462 (M+H)⁺</p> |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------|---|--|--|
| 51.1 |  | (4 <i>R</i>)-7,8-Dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-1-[4-(1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento XVI HPLC anal. (Procedimiento U): $R_t = 7,78$ min $[\alpha]_D^{20} = -199,0^\circ$ ($c = 1,00$; MeOH) |
| 51.2 |  | (4 <i>S</i>)-7,8-Dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-1-[4-(1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento XVI HPLC anal. (Procedimiento U): $R_t = 10,16$ min $[\alpha]_D^{20} = +183,3^\circ$ ($c = 1,00$; MeOH) |
| 52 |  | (±)-1-[4-(Isoxazol-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0,99$ (d, 3H), 2,85 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,12 (dd, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,46 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,56 (d, 2H), 8,61 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 421$ (M+H) $^+$ |

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo 2 a partir del Ejemplo 51A y los correspondientes derivados de ácido borónico que pueden obtenerse comercialmente:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|---|--|--|
| 53 |  | (±)-7,8-Dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-1-[3-(1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,01$ (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,44 (m, 1H), 6,51 (c a, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,44 (m, 2H). EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,12$ min; $m/z = 462$ (M+H) $^+$ |

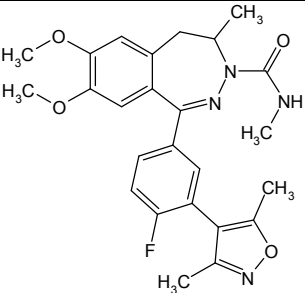
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|---|
| 54 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (d, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,13 (dd, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,48 (m, 1H), 6,51 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,50 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,76 (s, 1H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 1,04 min; m/z = 434 (M+H) ⁺ |
| 55 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,98 (d, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,14 (dd, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,48 (m, 1H), 6,33 (d, 1H), 6,50 (c a, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,42 – 7,58 (m, 4H), 7,54 (d, 1H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 1,07 min; m/z = 434 (M+H) ⁺ |

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo 2 a partir del Ejemplo 60A y los derivados de ácido borónico, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|---|
| 56 | | (±)-1-[4-Fluoro-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,99 (d, 3H), 2,18 (s, 6H), 2,83 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,43 (m, 1H), 6,44 (c a, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,46 (ddd, 1H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 1,15 min; m/z = 480 (M+H) ⁺ |
| 57 | | (±)-1-[4-Fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,99 (d, 3H), 2,85 (m, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,12 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,47 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,14 (dd, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,83 (s, 1H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 1,14 min; m/z = 452 (M+H) ⁺ |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|---|--|---|
| 58 |  | <p>(±)-1-[3-(3,5-Dimetilsoxazol-4-il)-4-fluorofenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,98 (d, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,46 (m, 1H), 6,45 (c a, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,30 (dd, 1H), 7,53 (ddd, 1H). EM-CL (Procedimiento 3): R_t = 1,25 min; m/z = 467 (M+H)⁺</p> |

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo 2 a partir del Ejemplo 49A y los derivados de ácido borónico, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|---|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 59 | | (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimetil-1-(3'-nitrofenil-4-ii)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,34 | 475 |
| 60 | | (±)-1-(Bifenil-4-ii)-7,8-dimethoxy-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,39 | 430 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----------|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 61 | | (±)-1-(2,4'-Dichlorobifenil-4-yl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,57 | 498 |
| 62 | | (±)-1-(4'-Fluorobifenil-4-yl)-7,8-dimethoxy-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,39 | 448 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----------|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 63 | | (±)-1-(4'-Clorobifenil-4-yl)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,49 | 464 |
| 64 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-(4'-metilbifenil-4-yl)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,47 | 444 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 65 | | (±)-7,8-Dimethoxy-1-(4'-metoxibifenil-4-yl)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,35 | 460 |
| 66 | | (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(6-metoxipiridin-3-yl)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,27 | 461 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|---|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 67 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4'-(metilsulfinil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,05 | 492 |
| 68 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[2'-[(metilsulfonyl)amino]bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,16 | 523 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|---|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 69 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[2'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,16 | 508 |
| 70 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-{4'-[(metilsulfonil)amino]bifenil-4-il}-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,10 | 523 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 71 | | (±)-7,8-Dimethoxi-N,4-dimetil-1-(3'-[(metilsulfonyl)amino]bifenil-4-ii)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,13 | 523 |
| 72 | | (±)-7,8-Dimethoxi-N,4-dimetil-1-(2'-metilbifenil-4-ii)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,45 | 444 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 73 | | (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimetil-1-[3-(metilsulfoñil)fenil]-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1, 14 | 508 |
| 74 | | (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(2-metoxipirimidin-5-il)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1, 12 | 462 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 75 | | (±)-1-(3'-Ciano-4'-fluorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,31 | 473 |
| 76 | | (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,27 | 461 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 77 | | (±)-1-(3'-Carbamoylbifenil-4-yl)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,03 | 473 |
| 78 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4'-(pirrolidin-1-licarbonil)bifenil-4-yl]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,19 | 527 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _i [min] | [M+H] ⁺ |
| 79 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,10 | 543 |
| 80 | | (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,06 | 461 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----------|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 81 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 0,94 | 445 |
| 82 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 0,85 | 445 |

170
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|---|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 83 | | (±)-1-[4'-(Ciclopropilcarbamoil)bifenil-4-il]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,13 | 513 |
| 84 | | (±)-1-[4-(3-Fluoropiridin-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,15 | 449 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|---|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 85 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[3'-(trifluorometil)bifenil-4-ii]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,48 | 498 |
| 86 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-ii]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,49 | 498 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|---|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _i [min] | [M+H] ⁺ |
| 87 | | (±)-7,8-Dimetoxi-1-(3'-metoxibifenil-4-il)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,36 | 460 |
| 88 | | (±)-1-[4'-(5-Clorotien-2-il)bifenil-4-il]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,52 | 470 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 89 | | (±)-1-(3-(4-Fluorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,N-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,40 | 448 |
| 90 | | (±)-7,8-Dimetoxi-1-(2-(3-metoxibifenil-4-il)-N,N,4,4-tetrametil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,37 | 460 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|---|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 91 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,45 | 498 |
| 92 | | (±)-1-(2'-clorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,44 | 464 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|---|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 93 | | (±)-1-(2'-Fluorobifenil-4-yl)-7,8-dimetoxy-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,38 | 448 |
| 94 | | (±)-1-[4'-(hidroximetil)bifenil-4-yl]-7,8-dimetoxy-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,10 | 460 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|---|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 95 | | (±)-7,8-Dimethoxy-N,N,4-dimetil-1-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-yl]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,51 | 514 |
| 96 | | (±)-7,8-Dimethoxy-N,N,4-dimetil-1-[3'-(pirrolidin-1-ilcarbonyl)bifenil-4-yl]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,20 | 527 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 97 | | (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimetil-1-[3'-(piperidin-1-ylcarbonyl)bifenil-4-yl]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,29 | 541 |
| 98 | | (±)-7,8-Dimethoxy-N,4-dimetil-1-[3'-(morfolin-4-ylcarbonyl)bifenil-4-yl]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,12 | 543 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|---|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 99 | | (±)-1-[3'-(Diclopropilcarbamoil)bifenil-4-il]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,15 | 513 |
| 100 | | (±)-1-(2',4'-Difluorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,41 | 466 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 101 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,09 | 434 |
| 102 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-(4'-nitrobifenil-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,34 | 475 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 103 | | (±)-7,8-Dimethoxy-N,N,4-dimetil-1-[4-(piridin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 0,93 | 431 |
| 104 | | (±)-7,8-Dimethoxy-1-[4-(4-metoxipiridin-3-il)fenil]-N,N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 0,77 | 461 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 105 | | (±)-1-(3'-Cianobifenil-4-yl)-7,8-dimetoxi-N,N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,28 | 455 |
| 106 | | (±)-1-(4'-Cianobifenil-4-yl)-7,8-dimetoxi-N,N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,27 | 455 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 107 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[2'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,48 | 514 |
| 108 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4'-(metilsulfonil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,12 | 508 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 109 | | (±)-1-(2'-Cianobifenil-4-yl)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,27 | 455 |
| 110 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4'-(morfolin-4-yl)bifenil-4-yl]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,29 | 515 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|---|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 111 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(pirimidin-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,01 | 432 |
| 112 | | (±)-1-[2'-(Hidroxi metil) bifenil-4-il]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,17 | 460 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 113 | | (±)-1-(3'-[[2-(Dimetilamino)etil]carbamoyl]bifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 0,84 | 544 |
| 114 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-(3'-sulfamoylbifenil-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,06 | 509 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|---|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 115 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4'-(metilsulfamoi)]bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,13 | 523 |
| 116 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1H-pirrol-2-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,28 | 433 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|---|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 117 | | (±)-7,8-Dimethoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 0,87 | 445 |
| 118 | | (±)-1-[4'-(Ciclopropilsulfamoi)lifenil-4-il]-7,8-dimethoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,20 | 549 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _i [min] | [M+H] ⁺ |
| 119 | | (±)-1-(3'-Fluoro-5'-hidroxibifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,20 | 464 |
| 120 | | (±)-1-(3'-Fluoro-5'-metilbifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,48 | 462 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|---|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 121 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[3'-(metilsulfamoil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,15 | 523 |
| 122 | | (±)-1-[4-(5-Fluoropiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,18 | 449 |

(continuación)

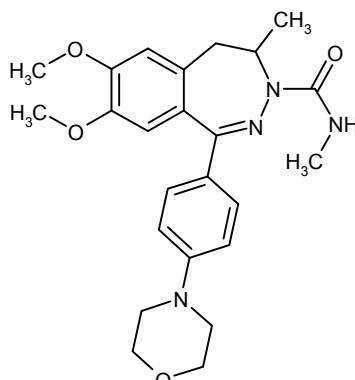
| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|-----|------------|---|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 123 | | (±)-1-[4-(4-Fluoropiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,11 | 449 |
| 124 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 0,82 | 445 |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos de EM-CL (Procedimiento 4) | |
|------------|------------|---|-------------------------------------|--------------------|
| | | | R _t [min] | [M+H] ⁺ |
| 125 | | (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,26 | 461 |
| 126 | | (±)-1-[4-(5-Cianopiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | 1,14 | 456 |

Procedimiento alternativo para la preparación del Ejemplo 7

(±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



5 Se dispusieron 100 mg (231 μ moles) de (±)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **49A**) bajo argón en 5 ml de tolueno desgasificado. Se añadieron 22 μ l (22 mg, 254 μ moles) de morfolina, 31 mg (324 μ moles) de *tert*-butanolato de sodio y 9 mg (12 μ moles) de cloro-(2-diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropil-1,1-bifenil)[2-(2-amino-1,1-bifenil)]paladio (II) (CAS [1310584-14-5]). La mezcla se desgasificó de nuevo, se saturó con argón y luego se agitó durante 6 horas a 110 °C. Después de enfriarse, la mezcla se repartió entre 15 ml de solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y 15 ml de acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio y el residuo (156 mg de aceite amarillo) se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, hexano/acetato de etilo). Se obtuvieron 87 mg (86 % d. t.) del producto deseado en forma de un sólido amarillo.

10 EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,08$ min; $m/z = 439$ (M+H)⁺
 15 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,10$ (d, 3H), 2,73 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,95 (dd, 1H), 3,25 – 3,28 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,88 – 3,91 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 5,25 – 5,35 (m, 1H), 6,14 (c, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,51 (d, 2H).

Separación de enantiómeros

20 78 mg de (±)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **7**) se separaron en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral con el Procedimiento V:

Ejemplo 7.1: (4*R*)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

20 mg de sólido amarillento, HPLC (Procedimiento G): $R_t = 6,08$ min, pureza 100 %

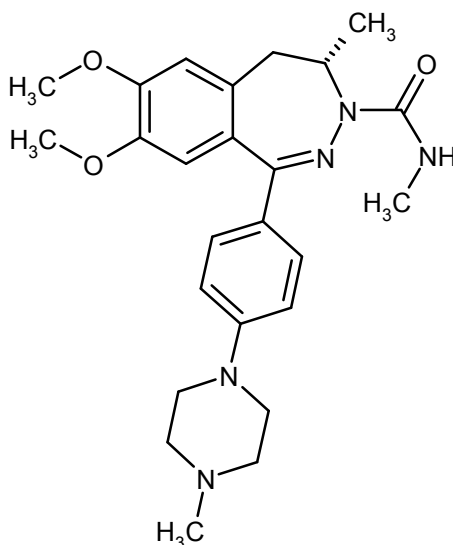
Ejemplo 7.2: (4*S*)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

20 mg de sólido amarillento, HPLC (Procedimiento G): $R_t = 7,42$ min, pureza 99,3 %

25

Ejemplo 127.1

(4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



5 Se dispusieron 1,30 g (3,01 mmoles) de (4S)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **49.2A**) bajo argón en 65 ml de tolueno desgasificado. Se añadieron 0,37 ml (331 mg, 3,31 mmoles) de 1-metilpiperazina, 405 mg (4,21 mmoles) de *tert*-butanolato de sodio y 118 mg (0,15 mmoles) de cloro-(2-diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropil-1,1-bifenil)[2-(2-amino-1,1-bifenil)]paladio (II) (CAS [1310584-14-5]). La mezcla se desgasificó de nuevo, se saturó con argón y luego se agitó durante 12 horas a 80 °C. Después de enfriarse, la mezcla se añadió sobre solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio y el residuo (1,5 g de espuma naranja) se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO₂, diclorometano/metanol 0-3-10 %). Se obtuvieron 850 mg (63 % d. t.) del producto deseado en forma de un sólido amarillo.

10 EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,69 min; m/z = 452 (M+H)⁺
 15 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,02 (d, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,38 – 2,44 (m, 4H), 2,46 – 2,51 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,80 (dd, 1H), 3,18 – 3,24 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,82 – 4,90 (m, 1H), 6,25 (c, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,55 (d, 2H).

Rotación óptica específica: [α]_D²⁰ = 374,4° +/-0,17° (c = 1,00; metanol)

20 Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo **127.1** a partir del Ejemplo **49A** o Ejemplo **49.2A** y las aminas, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes, dado el caso con posterior separación de enantiómeros por HPLC preparativa quiral:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|---|
| 128 | | (±)-1-[4-(Azetidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,17 (d, 3H), 2,39 – 2,46 (m, 2H), 2,70 (dd, 1H), 2,85 (d, 3H), 2,89 (dd, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,95 – 3,99 (m, 4H), 5,19 – 5,27 (m, 1H), 5,96 (c, 1H), 6,42 (d, 2H), 6,64 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,49 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,18 min; m/z = 409 (M+H) ⁺ |

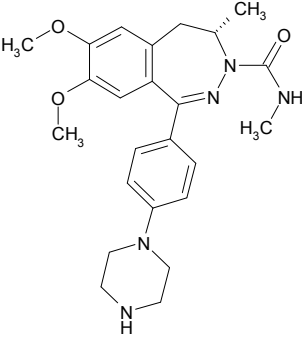
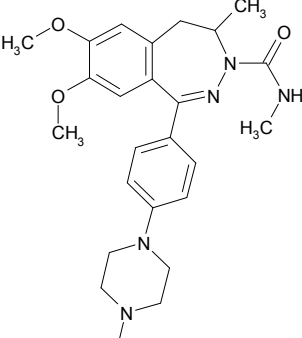
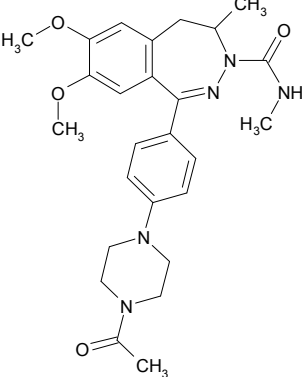
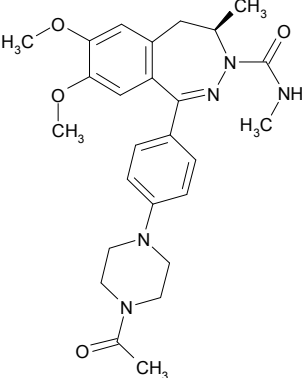
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|------------|--|--|
| 128.1 | | (4 <i>R</i>)-1-[4-(Azetidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento VII HPLC anal. (Procedimiento J): R _t = 2,93 min [α] _D ²⁰ = -415° (c = 1,00; metanol) |
| 128.2 | | (4 <i>S</i>)-1-[4-(Azetidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento VII HPLC anal. (Procedimiento J): R _t = 3,68 min [α] _D ²⁰ = 442° (c = 1,00; metanol) |
| 129 | | (±)-1-[4-(3-Fluoroazetidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,12 (d, 3H), 2,72 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,93 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,98 – 4,10 (m, 2H), 4,20 – 4,31 (m, 2H), 5,21 – 5,31 (m, 1H), 5,32 – 5,39 y 5,52 – 5,58 (m, 1H), 6,05 (c, 1H), 6,47 (d, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,48 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,15 min; m/z = 427 (M+H) ⁺ |
| 129.1 | | (4 <i>R</i>)-1-[4-(3-Fluoroazetidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento VII HPLC anal. (Procedimiento J): R _t = 2,93 min [α] _D ²⁰ = -340° (c = 1,00; metanol) |

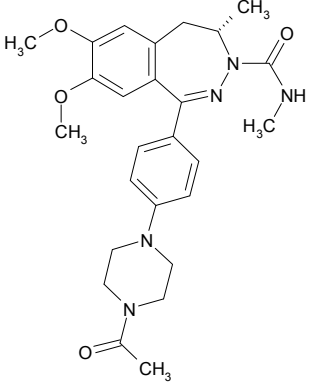
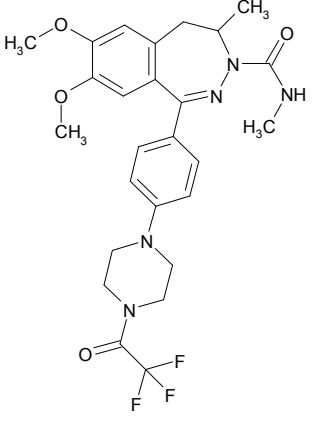
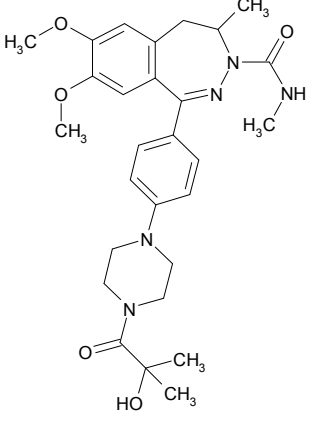
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|------------|---|--|
| 129.2 | | (4S)-1-[4-(3-Fluoroazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento VII HPLC anal. (Procedimiento J): R _t = 3,68 min [α] _D ²⁰ = 401° (c = 1,00; metanol) |
| 130 | | (±)-1-[4-(4-Hidroxipiperidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,02 (d, 3H), 1,35 – 1,47 (m, 2H), 1,72 – 1,83 (m, 2H), 2,36 – 2,50 (m, 1H), 2,59 (d, 3H), 2,79 (dd, 1H), 2,88 – 3,00 (m, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,57 – 3,67 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,65 (d, 1H), 4,78 – 4,90 (m, 1H), 6,22 (c, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,54 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 0,93 min; m/z = 453 (M+H) ⁺ |
| 130.1 | | (4S)-1-[4-(4-Hidroxipiperidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida | [α] _D ²⁰ = 336° (c = 1,00; metanol) EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 0,93 min; m/z = 453 (M+H) ⁺ |
| 131 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(piperazín-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepín-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,02 (d, 3H), 2,38 – 2,49 (m, 1H), 2,59 (d, 3H), 2,80 (dd, 1H), 2,84 – 2,87 (m, 4H), 3,16 – 3,19 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,80 – 4,91 (m, 1H), 6,26 (c, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,56 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 0,69 min; m/z = 438 (M+H) ⁺ |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|---|--|--|
| 131.1 |  | (4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | $[\alpha]_D^{20} = +323,7^\circ$ (c = 1,00; metanol) EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 0,70$ min; m/z = 438 (M+H) ⁺ |
| 127 |  | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,10 (d, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,58 – 2,66 (m, 4H), 2,72 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,94 (dd, 1H), 3,29 – 3,37 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,24 – 5,34 (m, 1H), 6,10 (c, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,49 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 0,73$ min; m/z = 452 (M+H) ⁺ |
| 132 |  | (±)-1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,01 (d, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,39 – 2,50 (m, 1H), 2,59 (d, 3H), 2,81 (dd, 1H), 3,16 – 3,31 (m, 4H), 3,51 – 3,59 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,80 – 4,92 (m, 1H), 6,28 (c, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,58 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 0,97$ min; m/z = 480 (M+H) ⁺ |
| 132.1 |  | (4R)-1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento XI HPLC anal. (Procedimiento L): $R_t = 7,27$ min |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|---|---|---|
| 132.2 |  | (4S)-1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento XI HPLC anal. (Procedimiento L): R _t = 8,98 min |
| 133 |  | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-{4-[4-(trifluoracetil)piperazin-1-il]fenil}-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆): δ = 1,01 (d, 3H), 2,40 – 2,49 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,81 (dd, 1H), 3,31 – 3,40 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,65 – 3,75 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 4,82 – 4,94 (m, 1H), 6,29 (c, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,59 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R _t = 1,22 min; m/z = 534 (M+H) ⁺ |
| 134 |  | (±)-1-[4-[4-(2-Hidroxi-2-metilpropanoil)piperazin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,08 (d, 3H), 1,54 (s, 6H), 2,74 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 2,97 (dd, 1H), 3,27 – 3,34 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,65 – 3,92 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 4,07 (s, 1H), 6,25 – 6,37 (m, 1H), 6,17 (c, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,50 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,02 min; m/z = 524 (M+H) ⁺ |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|------------|--|--|
| 134.1 | | (4S)-1-[4-[4-(2-Hidroxi-2-metilpropanoil)piperazin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | $[\alpha]_D^{20} = +291,8^\circ$ (c = 1,00; metanol) EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,01$ min; m/z = 524 (M+H) ⁺ |
| 135 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): $\delta = 1,01$ (d, 3H), 2,38 – 2,49 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,81 (dd, 1H), 2,89 (s, 3H), 3,17 – 3,26 (m, 4H), 3,30 – 3,38 (m, 4H), 3,56 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 4,82 – 4,94 (m, 1H), 6,29 (c, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,58 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,04$ min; m/z = 516 (M+H) ⁺ |
| 135.1 | | (4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | $[\alpha]_D^{20} = +314,3^\circ$ (c = 1,00; metanol) EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,08$ min; m/z = 516 (M+H) ⁺ |
| 136 | | (4S)-1-[4-(1,1-Dioxidotiormofolin-4-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): $\delta = 1,01$ (d, 3H), 2,40 – 2,50 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,81 (dd, 1H), 3,06 – 3,15 (m, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,82 – 3,98 (m, 4H), 4,82 – 4,94 (m, 1H), 6,29 (c, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,01 (d, 2H), 7,59 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 0,96$ min; m/z = 487 (M+H) ⁺ $[\alpha]_D^{20} = +309,1^\circ$ (c = 1,00; metanol) |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|------------|---|--|
| 137 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1,02 (d, 3H), 2,38 – 2,51 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 2,81 (dd, 1H), 3,26 – 3,33 (m, 2H), 3,44 – 3,50 (m, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,76 – 3,79 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 4,80 – 4,93 (m, 1H), 6,27 (c, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,99 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 8,08 (s, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,88 min; m/z = 452 (M+H) $^+$ |
| 138 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,09 (d, 3H), 2,73 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 2,96 (dd, 1H), 3,06 (s, 3H), 3,49 – 3,54 (m, 2H), 3,55 – 3,61 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,96 (s, 2H), 5,26 – 5,35 (m, 1H), 6,15 (c, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,86 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,96 min; m/z = 466 (M+H) $^+$ |
| 138.1 | | (4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | $[\alpha]_D^{20}$ = +327,3° (c = 1,00; metanol) EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 0,95 min; m/z = 466 (M+H) $^+$ |
| 139 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(piperidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,13 (d, 3H), 1,56 – 1,76 (m, 6H), 2,71 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,91 (dd, 1H), 3,24 – 3,32 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,20 – 5,30 (m, 1H), 6,03 (c, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,49 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,24 min; m/z = 437 (M+H) $^+$ |

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente a la preparación del Ejemplo 7 (procedimiento alternativo) a partir del Ejemplo 51A y las aminas, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|---|
| 140 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (d, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 3,10 (dd, 1H), 3,16 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 3,86 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 5,45 (m, 1H), 6,47 (c a, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,96 (d a, 1H), 7,00 (s a, 1H), 7,03 (d a, 1H), 7,31 (dd, 1H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 1,11 min; m/z = 439 (M+H) ⁺ |
| 141 | | (±)-1-[3-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,99 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 4,23 (m, 4H), 5,46 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,55 (d a, 1H), 6,59 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,96 (d a, 1H), 7,28 (dd, 1H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 1,22 min; m/z = 445 (M+H) ⁺ |
| 142 | | (±)-1-[3-(Azetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (d, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,82 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,91 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 5,43 (m, 1H), 6,48 (m, 1H), 6,57 (m, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,24 (dd, 1H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 1,22 min; m/z = 409 (M+H) ⁺ |
| 143 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,99 (d, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,59 (m, 4H), 2,83 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,22 (m, 4H), 3,64 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,43 (m, 1H), 6,47 (c a, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,99 (m, 2H), 7,01 (s a, 1H), 7,28 (dd, 1H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 0,76 min; m/z = 452 (M+H) ⁺ |

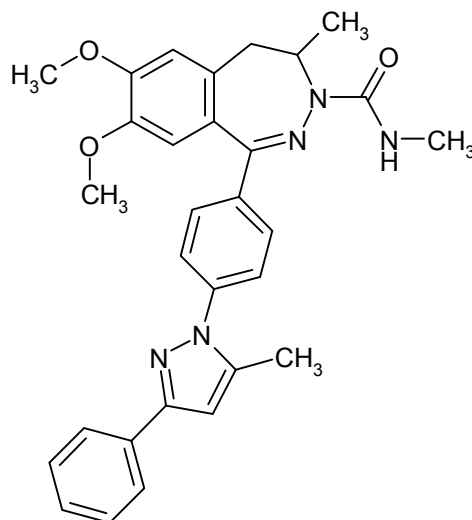
Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente a la preparación del Ejemplo 7 (procedimiento alternativo) a partir del Ejemplo 60A y las aminas, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|--|
| 144 | | (±)-1-[4-Fluoro-3-(morfolin-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,99 (d, 3H), 2,85 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,08 (m, 1H), 3,09 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,88 (m, 4H), 3,94 (s, 3H), 5,45 (m, 1H), 6,43 (c a, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,02 – 7,18 (m, 3H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 0,96 min; m/z = 457 (M+H) ⁺ |
| 145 | | (±)-1-[3-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-4-fluorofenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,99 (d, 3H), 2,83 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,32 (m, 4H), 5,45 (m, 1H), 6,41 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 6,63 (dd, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,91 (ddd, 1H), 7,02 (dd, 1H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 1,31 min; m/z = 463 (M+H) ⁺ |
| 146 | | (±)-1-[4-Fluoro-3-(4-hidroxipiperidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (d, 3H), 1,76 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,82 (dd, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,88 (d, 3H), 3,07 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,85 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 5,42 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,00 – 7,14 (m, 3H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 1,03 min; m/z = 471 (M+H) ⁺ |

Ejemplo 147

(±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(5-metil-3-fenil-1H-pirazol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

5



Se dispusieron 100 mg (0,231 mmoles) de (\pm)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **49A**), 44 mg (0,28 mmoles) de 5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol, 67 mg (0,49 mmoles) de carbonato potásico, 4,4 mg (0,023 mmoles) de yoduro de cobre (I) bajo argón en 2 ml de tolueno desgasificado. A continuación se añadieron bajo argón 13,2 mg (0,093 mmoles) de (\pm)-(*trans*)-*N,N'*-dimetilciclohexano-1,2-diamina, se desgasificó de nuevo y la mezcla se calentó durante 16 horas a 140 °C. Después de enfriarse, la mezcla se separó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 17 mg (14 % d. t.) del producto deseado en forma de un sólido.

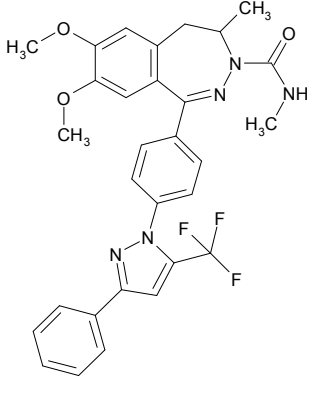
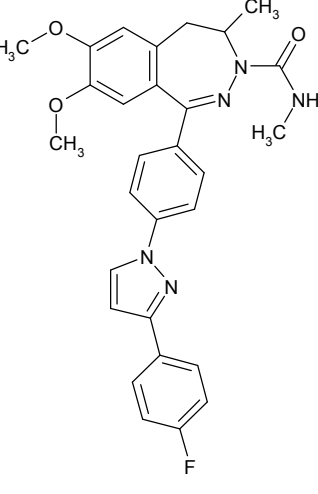
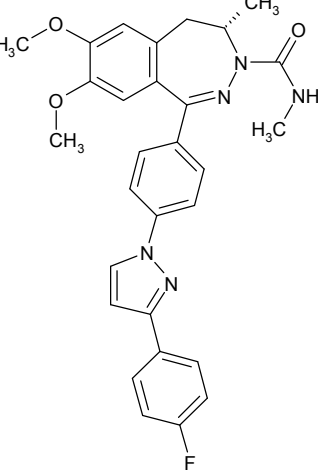
EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,44$ min; $m/z = 510$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,01$ (d, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,92 (d, 3H), 3,14 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,43 – 5,52 (m, 1H), 6,48 – 6,56 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,34 (t, 1H), 7,39 – 7,47 (m, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,89 (d, 2H).

El siguiente compuesto de ejemplo se preparó análogamente al Ejemplo **147** a partir del derivado de bromo **49A** mediante reacción con los pirazoles, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes. Mediante el uso del bromuro rico en enantiómeros **49.2A** pudieron obtenerse directamente los productos ricos en enantiómeros correspondientes.

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|--------------|------------|---|--|
| 147.1 | | (4 <i>S</i>)-7,8-Dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-1-[4-(5-metil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,44$ min; $m/z = 510$ (M+H) ⁺ . [α] _D ²⁰ = 68,8° (c = 1,00; metanol) |
| 148 | | (\pm)-1-[4-(5-Ciclopropil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,89$ (d, 2H), 1,01 (d, 3H), 1,07 (d, 2H), 1,84 – 1,98 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,92 (d, 3H), 3,14 (d, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,40 – 5,53 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,52 (s, a, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,42 (t, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,77 (d, 2H), 7,88 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,52$ min; $m/z = 536$ (M+H) ⁺ . |
| 148.1 | | (4 <i>S</i>)-1-[4-(5-Ciclopropil-3-fenil-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,52$ min; $m/z = 536$ (M+H) ⁺ . [α] _D ²⁰ = 103,9° (c = 1,00; metanol) |

(continuación)

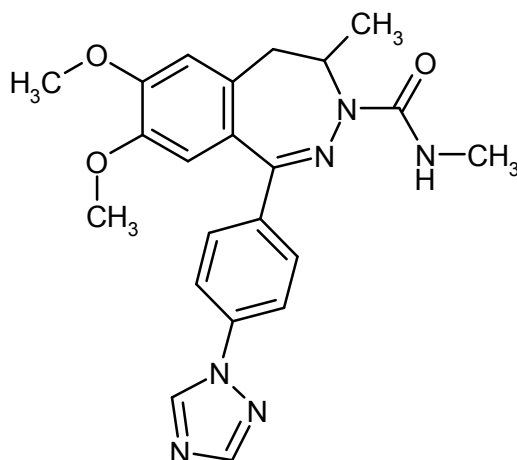
| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|---|---|---|
| 149 |  | <p>(±)-7,8-Dimetoxi-<i>N</i>,4-dimetil-1-[4-[3-fenil-5-(trifluorometil)-1<i>H</i>-pirazol-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,98 (d, 3H), 2,79 – 2,88 (m, 1H), 2,90 (s, a, 3H), 3,12 (d, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,41 – 5,53 (m, 1H), 6,42 – 6,52 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,26 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,41 (m, 5H), 7,49 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,52 min; m/z = 564 (M+H)⁺.</p> |
| 150 |  | <p>(±)-1-[4-[3-(4-Fluorofenil)-1<i>H</i>-pirazol-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-<i>N</i>,4-dimetil-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,02 (d, 3H), 2,86 (dd, 1H), 2,91 (s, 3H), 3,13 (d, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 5,46 (m, 1H), 6,49 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,72 – 6,81 (m, 2H), 7,09 – 7,19 (m, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,81 (d, 2H), 7,87 – 7,95 (m, 2H), 7,99 – 8,04 (m, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,46 min; m/z = 514 (M+H)⁺.</p> |
| 150.1 |  | <p>(4<i>S</i>)-1-[4-[3-(4-Fluorofenil)-1<i>H</i>-pirazol-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-<i>N</i>,4-dimetil-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento V HPLC anal. (Procedimiento F): R_t = 12,1 min EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,46 min; m/z = 514 (M+H)⁺. [α]_D²⁰ = 142,0° (c = 1,00; metanol)</p> |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|------------|---|--|
| 150.2 | | (4R)-1-{4-[3-(4-Fluorofenil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento V HPLC anal. (Procedimiento F): $R_t = 7,6$ min EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,46$ min; $m/z = 514$ (M+H) ⁺ . $[\alpha]_D^{20} = -137,3^\circ$ (c = 1,00; metanol) |
| 151 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-{4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]fenil}-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,98$ (d, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,84 – 2,95 (m, 4H), 3,15 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,46 – 5,53 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,51 – 6,55 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,60 – 7,65 (m, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,38$ min; $m/z = 502$ (M+H) ⁺ . |

Ejemplo 152

(±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1H-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



- 5 Se dispusieron 100 mg (0,231 mmoles) de (±)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo 49A), 19 mg (0,28 mmoles) de 1H-1,2,4-triazol, 98 mg (0,46 mmoles) de fosfato de potasio, 2,2 mg (0,012 mmoles) de yoduro de cobre (I) y 3,3 mg (0,023 mmoles) de (±)-(trans)-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina bajo argón en 2 ml de DMF, la solución se desgasificó y la mezcla se calentó durante

16 horas a 110 °C. Como la conversión fue baja, se añadieron otros 2 mg de yoduro de cobre (I), se desgasificó de nuevo y se calentó durante otras 10 h a 140 °C. Después de enfriarse, la mezcla se mezcló con solución acuosa sat. de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 15 mg (2 % d. t.) del producto deseado en forma de un sólido.

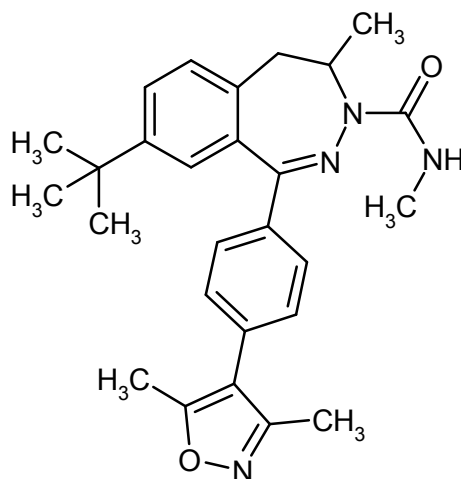
- 5 EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 421$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,98$ (d, 3H), 2,70 (d, 3H), 2,73 (dd, 1H), 2,97 (dd, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 5,09 – 5,17 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,67 (c, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,80 – 7,85 (m, 2H), 7,89 – 7,94 (m, 2H), 8,26 (s, 1H), 9,39 (s, 1H).

- 10 El siguiente compuesto de ejemplo se preparó análogamente al Ejemplo 152 a partir del derivado de bromo 49A mediante reacción con los triazoles, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes.

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|---|
| 153 | | (±)-7,8-Dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-1-[4-(5-metil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,98$ (d, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,87 – 2,95 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,14 (dd, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,43 – 5,53 (m, 1H), 6,51 (c, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,61 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 8,51 (s, a, 1H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,04$ min; $m/z = 435$ (M+H) ⁺ . |
| 154 | | (±)-1-[4-(3,5-Dimetil-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,97$ (d, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,64 (s, a, 3H), 2,88 (dd, 1H), 2,91 (d, 3H), 3,15 (d, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,43 – 5,55 (m, 1H), 6,53 (c, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,61 – 7,70 (m, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 449$ (M+H) ⁺ . |

Ejemplo 155

(±)-8-*terc*-Butil-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



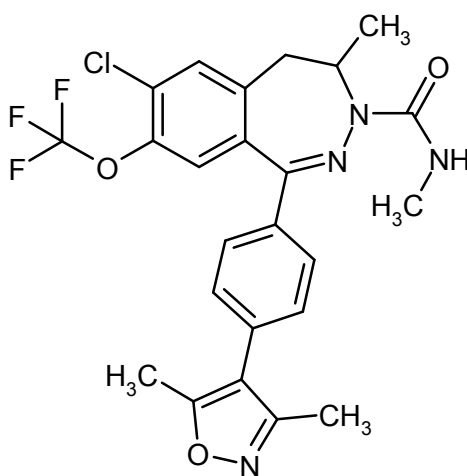
Se disolvieron 150 mg (0,391 mmoles) de (\pm)-8-*tert*-butil-1-(4-clorofenil)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **83A**) en 7,3 ml de una mezcla 1:0,1 de THF y agua y se desgasificó con argón. Luego se añadieron 113,5 mg (1,95 mmoles) de fluoruro de potasio, 57,3 mg (0,41 mmoles) de ácido (3,5-dimetilisoxazol-4-il)borónico y 15,4 mg (0,02 mmoles) de cloro(2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenil)[2-(2'-amino-1,1'-bifenil)]paladio (II) (CAS [1310584-14-5]) y la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo cuidadosamente con argón. Se calentó durante 5 h a 80 °C. Después de enfriarse se mezcló con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces mediante agitación con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron en el evaporador rotatorio a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 43 mg (25 % d. t.) del producto deseado en forma de un sólido.

EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,50$ min; $m/z = 445$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,99$ (d, 3H), 1,22 (s, 9H), 2,33 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,10 (dd, 1H), 5,36 – 5,49 (m, 1H), 6,45 (c, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,37 (dd, 1H), 7,59 (d, 2H).

Ejemplo 156

(\pm)-7-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



La preparación se realizó análogamente al procedimiento para la preparación de Ejemplo **155** usando el Ejemplo **15** como material de partida. Se obtuvo una mezcla del compuesto deseado con la (\pm)-1-(4-clorofenil)-7-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)-*N*,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida regioisomérica. Los regioisómeros se separaron por HPLC preparativa (Procedimiento: Sistema: Waters Autopurification System: bomba 254, gestor de muestras 2767, CFO, DAD 2996, SQD 3100, Prep FC; columna: XBridge C18 5 μ m 100 x 30 mm; eluyente: A = H₂O + 0,1 % de HCOOH (99 %), B = acetonitrilo; gradiente: 0–8 min 60–80 % de B flujo: 50 ml/min; temperatura: TA; detección: intervalo de barrido de DAD 210–400 nm). A partir de 100 mg del Ejemplo **15** se obtuvieron, además de 14,7 mg del regioisómero (EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,54$ min; $m/z = 507$ (M+H)⁺; RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,97$ (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,92 (d, 3H), 2,98 (dd, 1H), 3,18 (dd, 1H), 5,53 – 5,59 (m, 1H), 6,52 (c, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,40 – 7,46 (m, 4H)), 5 mg del compuesto deseado.

EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,51$ min; $m/z = 507$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,90$ (d, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,85 (d, 3H), 2,88 (dd, 1H), 3,08 (dd, 1H), 5,44 – 5,52 (m, 1H), 6,48 (c, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,28 (d, 2H), 7,45 (d, 2H)

Separación de enantiómeros:

35 mg de (\pm)-7-cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **165**) se separaron en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral con el Procedimiento XVIII:

Ejemplo 156.1: (4*S*)-7-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

15 mg de sólido amarillento, HPLC (Procedimiento W): $R_t = 1,91$ min, pureza 98 %

Ejemplo 156.2: (4*R*)-7-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

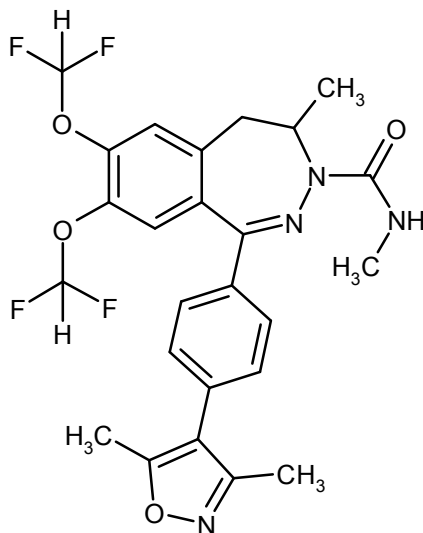
10 mg de sólido amarillento, HPLC (Procedimiento W): $R_t = 2,86$ min, pureza 96 %

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los compuestos precursores de clorofenilo correspondientes usando el procedimiento para la preparación del Ejemplo 155:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|------------|---|--|
| 157 | | <p>(±)-8-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-7-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (d, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,84 – 2,97 (m, 4H), 3,14 (dd, 1H), 3,97 (s, 3H), 5,43 – 5,55 (m, 1H), 6,43 – 6,55 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,53 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,35 min; m/z = 453 (M+H)⁺.</p> |
| 157.1 | | <p>(4S)-8-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-7-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,35 min; m/z = 453 (M+H)⁺ HPLC (Procedimiento N): R_t = 2,82 min [α]_D²⁰ = 131,8° (c = 1,00; cloroformo)</p> |
| 157.2 | | <p>(4R)-8-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-7-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,35 min; m/z = 453 (M+H)⁺ HPLC (Procedimiento N): R_t = 4,27 min</p> |
| 158 | | <p>(±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-N,4,8-trimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃): δ = 0,98 (d, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,10 (dd, 1H), 5,39 – 5,44 (m, 1H), 6,45 (c, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,12 – 7,17 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,57 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,35 min; m/z = 403 (M+H)⁺.</p> |

Ejemplo 160

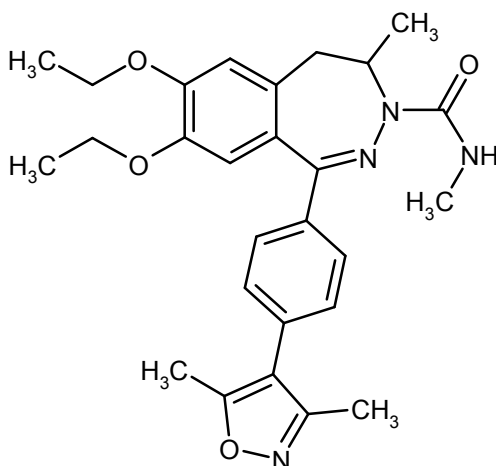
(±)-7,8-bis(Difluorometoxi)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



- 5 286 mg (7,17 mmoles) de (±)-1-(4-bromofenil)-7,8-bis(difluorometoxi)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **92A**) se hicieron reaccionar análogamente al Ejemplo **155** y el producto en bruto se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 22 mg (19 % d. t.) del producto deseado.
EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 521$ (M+H)⁺
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,96$ (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,65 (d, 3H), 2,74 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 5,02 – 5,12 (m, 1H), 6,67 (c, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,08 (t, J = 74 Hz, 1H), 7,27 (t, J = 74 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,74 (d, 2H).
- 10

Ejemplo 161

(±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-7,8-dietoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



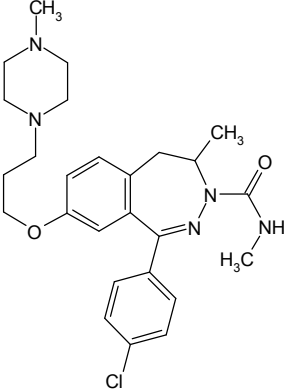
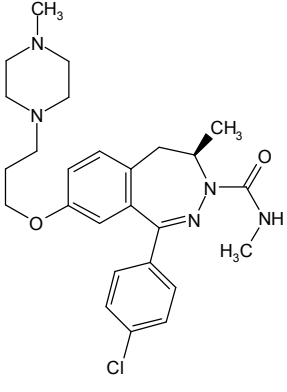
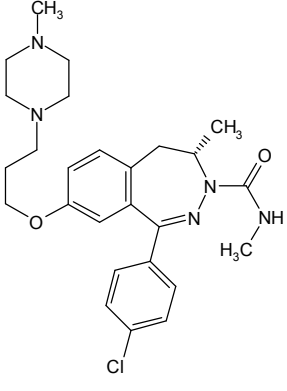
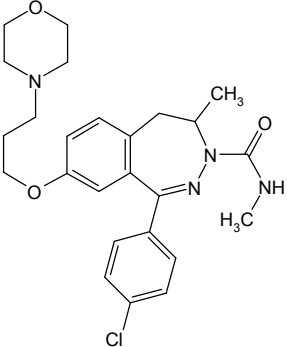
- 15 La preparación se realizó análogamente al Ejemplo **160** usando el Ejemplo **93A** como material de partida.
EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,35$ min; $m/z = 477$ (M+H)⁺
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,95$ (d, 3H), 1,20 (t, 3H), 1,32 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,59 – 2,69 (m, 1H), 2,64 (d, 3H), 2,90 (dd, 1H), 3,79 (c, 2H), 4,08 (c, 2H), 4,97 – 5,09 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,59 (c, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,72 (d, 2H).
- 20 Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon a partir del Ejemplo **97A** y los ácidos borónicos, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes usando el procedimiento para la preparación del Ejemplo **155**:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|------------|--|---|
| 162 | | <p>(±)-7-(Difluorometoxi)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ = 0,96 (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,58 – 2,65 (m, 1H), 2,65 (d, 3H), 2,93 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 4,94 – 5,05 (m, 1H), 6,60 (c, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,14 (t, J=75 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,76 (d, 2H).</p> <p>EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,32 min; m/z = 485 (M+H)⁺</p> |
| 162.1 | | <p>(4S)-7-(Difluorometoxi)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XII</p> <p>HPLC anal. (Procedimiento Q):</p> <p>R_t = 8,39 min</p> |
| 162.2 | | <p>(4R)-7-(Difluorometoxi)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XII</p> <p>HPLC anal. (Procedimiento Q):</p> <p>R_t = 10,53 min</p> |

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo 127.1 a partir del Ejemplo 97A y las aminas, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|------------|--|---|
| 163 | | <p>(±)-7-(Difluorometoxi)-8-metoxi-<i>N</i>,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ = 1,02 (d, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,37 – 2,44 (m, 5H), 2,60 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 3,19 – 3,25 (m, 4H), 3,65 (s, 3H), 4,77 – 4,86 (m, 1H), 6,30 (c, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,13 (t, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,58 (d, 2H).</p> <p>EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,80 min; m/z = 488 (M+H)⁺</p> |
| 163.1 | | <p>(4<i>R</i>)-7-(Difluorometoxi)-8-metoxi-<i>N</i>,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XII</p> <p>HPLC anal. (Procedimiento Q):</p> <p>R_t = 5,01 min</p> |
| 163.2 | | <p>(4<i>S</i>)-7-(Difluorometoxi)-8-metoxi-<i>N</i>,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XII</p> <p>HPLC anal. (Procedimiento Q):</p> <p>R_t = 7,00 min</p> |

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo 32 con los heterociclicloroalcanos o heteroarilcloroalcanos, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

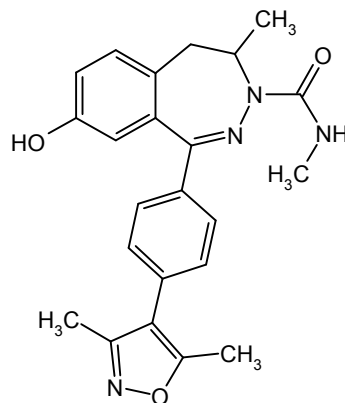
| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|---|--|---|
| 164 |  | <p>(±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,92 (d, 3H), 1,89 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,46 (m, 10H), 2,84 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,87 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,45 (c a, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,42 (d, 2H). EM/CL (Procedimiento 3): R_t = 0,89 min; m/z = 484; 486 (M+H, patrón isotópico de Cl^+)</p> |
| 164.1 |  | <p>(4R)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (ejemplo comparativo)</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XVII HPLC anal. (Procedimiento K): R_t = 1,88 min $[\alpha]_D^{20}$ = -124,2° (c = 1,00; MeOH)</p> |
| 164.2 |  | <p>(4S)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XVII HPLC anal. (Procedimiento K): R_t = 2,41 min $[\alpha]_D^{20}$ = +114,2° (c = 1,00; MeOH)</p> |
| 165 |  | <p>(±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 0,92 (d, 3H), 1,93 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,51 (m, 2H), 2,84 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,88 (m, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,45 (c a, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,42 (d, 2H). EM/CL (Procedimiento 3): R_t = 0,89 min; m/z = 471; 473 (M+H, patrón isotópico de Cl^+)</p> |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|---|
| 166 | | (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,92 (d, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,69 (m, 8H), 2,78 (t a, 2H), 2,85 (m, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,95 (t a, 2H), 5,42 (m, 1H), 6,45 (c a, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,41 (d, 2H). EM/CL (Procedimiento 3): R _t = 0,94 min; m/z = 470; 472 (M+H, patrón isotópico de Cl) ⁺ |
| 167 | | (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,92 (d, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,85 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,07 (dd, 1H), 4,99 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 5,43 (m, 1H), 6,47 (c a, 1H), 6,64 (d, 1H), 6,98 (dd, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H). EM/CL (Procedimiento 3): R _t = 1,31 min; m/z = 449; 451 (M+H, patrón isotópico de Cl) ⁺ |

Ejemplo 168

(±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-hidroxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



5

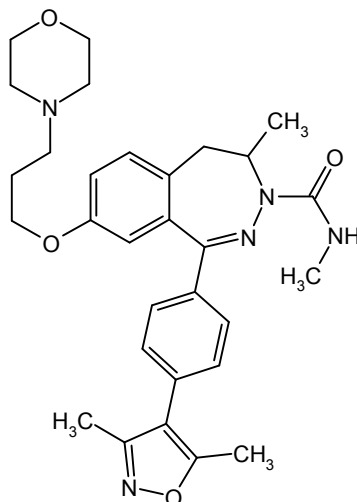
El compuesto del título se preparó análogamente al Ejemplo **55A** a partir del racemato del compuesto descrito en el Ejemplo **20**.

EM-CL (Procedimiento 3): R_t = 1,06 min; m/z = 405 (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0,95 (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,57 (dd, 1H), 2,65 (d, 3H), 2,88 (dd, 1H), 4,95 (m, 1H), 6,44 (d, 1H), 6,58 (c a, 1H), 6,81 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 9,63 (s a, 1H).

Ejemplo 169

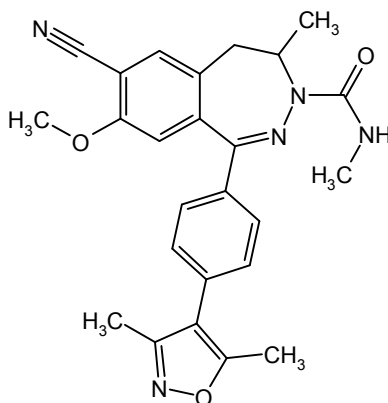
(±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-N,4-dimetil-8-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



- 5 La preparación se realizó análogamente al Ejemplo 32.
EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 0,88$ min; $m/z = 532$ (M+H)⁺
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,98$ (d, 3H), 1,96 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,51 (m, 4H), 2,54 (m, 2H), 2,84 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,08 (dd, 1H), 3,73 (m, 4H), 3,93 (m, 2H), 5,40 (m, 1H), 6,44 (c a, 1H), 6,69 (d, 1H), 6,90 (dd, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,58 (d, 2H).

10 Ejemplo 170

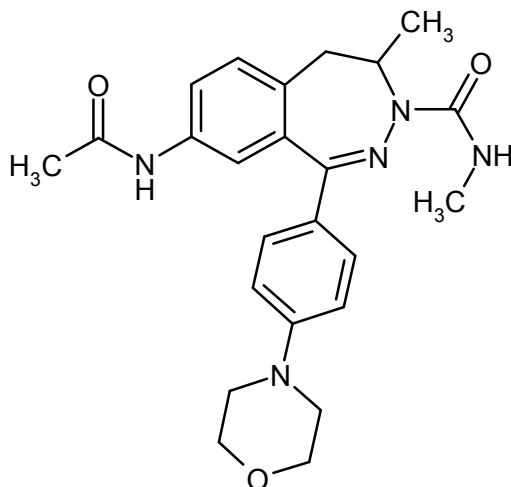
(±)-7-Ciano-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



- La preparación se realizó análogamente al Ejemplo 155.
EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,19$ min; $m/z = 444$ (M+H)⁺
15 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,94$ (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,90 (dd, 1H), 2,92 (d, 3H), 3,11 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 5,50 (m, 1H), 6,54 (c a, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,54 (d, 2H).

Ejemplo 171

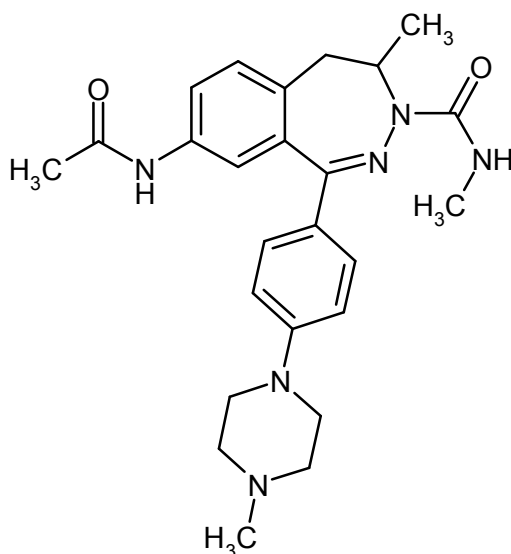
(±)-8-Acetamido-*N*,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



- 5 Se dispusieron 200 mg (520 μ moles) de (±)-8-acetamido-1-(4-clorofenil)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **89A**) bajo argón en 8 ml de tolueno desgasificado. Se añadieron 47 μ l (47 mg, 540 μ moles) de morfolina, 70 mg (728 μ moles) de *tert*-butanolato de sodio y 20 mg (26 μ moles) de cloro-(2-diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropil-1,1-bifenil)[2-(2-amino-1,1-bifenil)]paladio (II) [CAS 1310584-14-5]. La mezcla se desgasificó de nuevo, se saturó con argón y luego se agitó durante 5 horas a 110 °C. Se añadieron otros 25 mg de morfolina, 35 mg de *tert*-butanolato de sodio y 10 mg de catalizador y se agitó durante otras 7 h a 110 °C. Después
- 10 de enfriarse, la mezcla se repartió entre solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 9,8 mg (4,2 % d. t.) del producto deseado.
- EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 0,98$ min; $m/z = 436$ (M+H)⁺
- 15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,00$ (d, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,34 – 2,40 (m, 1H), 2,59 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 3,14 – 3,22 (m, 4H), 3,66 – 3,77 (m, 4H), 4,76 – 4,89 (m, 1H), 6,31 (c, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,52 – 7,60 (m, 3H), 9,90 (s, 1H).

Ejemplo 172

(±)-8-Acetamido-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

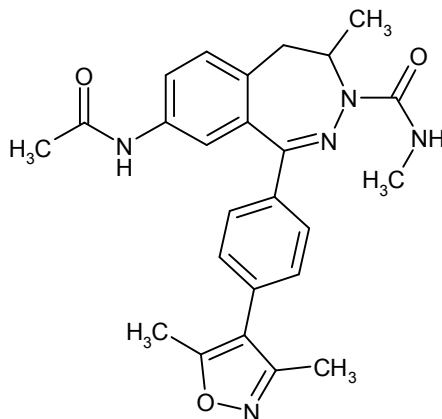


- 20 El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo **127.1**.
- EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 0,65$ min; $m/z = 449$ (M+H)⁺
- RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,01$ (d, 3H), 1,94 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,34 – 2,53 (m, 5H), 2,59 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 3,20 – 3,24 (m, 4H), 4,75 – 4,86 (m, 1H), 6,28 (c, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,25 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,54 (d, 2H),

7,52 – 7,57 (m, 1H), 9,90 (s, 1H).

Ejemplo 173

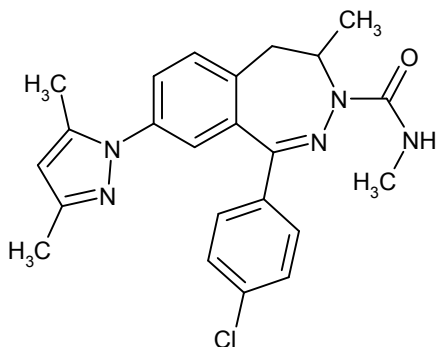
(±)-8-Acetamido-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



- 5 Se disolvieron 200 mg (520 μ moles) de (±)-8-acetamido-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida en 8 ml de THF desgasificado/agua 10:1 y se añadieron 76 mg (540 μ moles) de ácido 3,5-dimetilisoxazol-4-borónico, 150 mg (260 μ moles) de fluoruro de potasio y 20 mg (26 μ moles) de cloro-(2-diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropil-1,1-bifenil)[2-(2-amino-1,1-bifenil)]paladio (II). La mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se agitó durante 7 horas en atmósfera de argón a 80 °C. La mezcla se repartió luego entre solución sat. de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo, las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y solución sat. de cloruro de sodio y se secaron con sulfato de sodio. Los disolventes se eliminaron en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 24,4 mg (11 % d. t.) del producto deseado.
- 10 EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 1,09 min; m/z = 446 (M+H)⁺
- 15 RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0,94 (d, 3H), 1,93 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,59 – 2,68 (m, 1H), 2,64 (d, 3H), 2,92 (dd, 1H), 4,93 – 5,05 (m, 1H), 6,58 (c, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 7,74 (d, 2H), 9,92 (s, 1H).

Ejemplo 174

(±)-1-(4-Clorofenil)-8-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

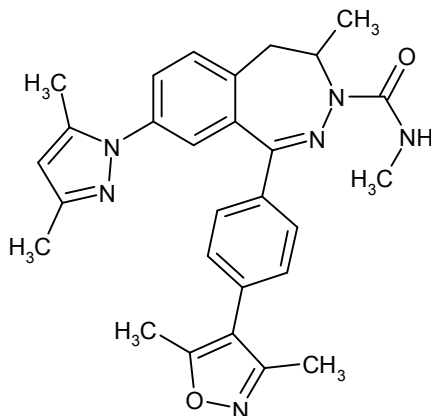


- 20 El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 16 con un rendimiento del 87 %.
- EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,38 min; m/z = 422 (M+H)⁺
- RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 0,91 (d, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,65 (d, 3H), 2,83 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 5,10 – 5,18 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 6,71 (c, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,45 (d, 2H), 7,43 – 7,53 (m, 2H), 7,64 (d, 2H).

25

Ejemplo 175

(±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



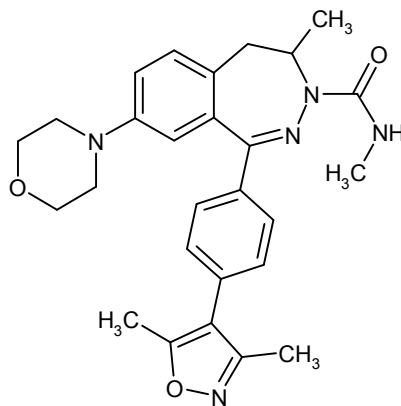
- 5 El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo **155** con un rendimiento del 24 %.

EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,31$ min; $m/z = 483$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,95$ (d, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,65 (d, 3H), 2,80 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 5,05 – 5,15 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,69 (c, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,44 – 7,55 (m, 2H), 7,75 (d, 2H).

10 **Ejemplo 176**

(±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo **155** a partir de (±)-1-(4-clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **11**).

- 15 EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,24$ min; $m/z = 474$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 0,96$ (d, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,56 (dd, 1H), 2,64 (d, 3H), 2,87 (dd, 1H), 2,92 – 2,98 (m, 4H), 3,61 – 3,67 (m, 4H), 4,89 – 4,97 (m, 1H), 6,52 – 6,56 (m, 2H), 7,02 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 7,76 (d, 2H).

Separación de enantiómeros

- 20 90 mg de (±)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **185**) se separaron en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral con el Procedimiento XIII:

Ejemplo 176.1: (4*R*)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

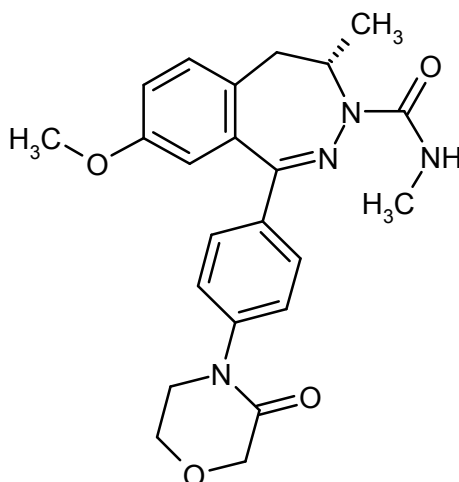
27 mg de sólido, HPLC (Procedimiento R): $R_t = 2,58$ min, pureza 98,2 % / 100 % de ee

- 25 **Ejemplo 176.2:** (4*S*)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

23 mg de sólido, HPLC (Procedimiento R): $R_t = 3,06$ min, pureza 96,3 % / 92,7 % de ee

Ejemplo 177

(4S)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

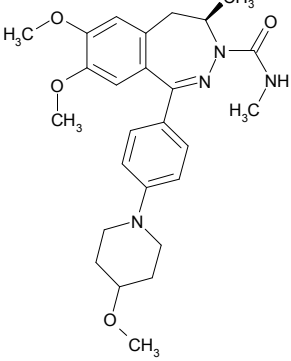
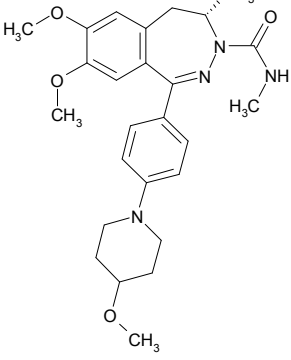
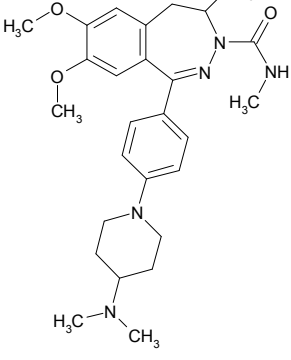
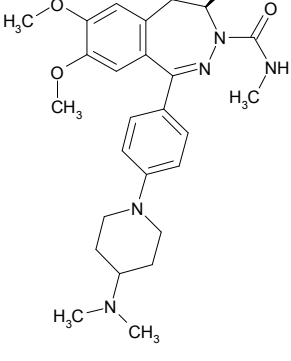


- 5 Se disolvieron 112 mg (0,244 mmoles) de (4S)-1-[4-[[2-(2-cloroetoxi)acetil]amino]fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **94A**) en 1,1 ml de acetonitrilo y se mezclaron con 71 mg (0,512 mmoles) de carbonato potásico. Después de la adición de una cantidad catalítica de yoduro de sodio se calentó durante 5 h a reflujo. El lote se filtró, se lavó con acetonitrilo y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El residuo se purificó por HPLC preparativa. Se obtuvieron 16 mg (15 % d. t.) del producto deseado en forma de un sólido.
- 10 UPLC/EM (Procedimiento 1): $R_t = 1,0$ min; $m/z = 423$ (M+H)⁺

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo **127.1** a partir del Ejemplo **49A** o Ejemplo **49.2A** y las aminas, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|--|
| 178 | | (±)-1-[4-[4-(2-Hidroxiethyl)piperazin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ = 1,11 (d, 3H), 2,61 – 2,64 (m, 2H), 2,69 – 2,71 (m, 4H), 2,73 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 2,94 (dd, 1H), 3,30 – 3,32 (m, 4H), 3,65 – 3,69 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,24 – 5,33 (m, 1H), 6,12 (c, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,49 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 0,72$ min; $m/z = 482$ (M+H) ⁺ |
| 179 | | (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (500 MHz, CDCl ₃): δ = 1,12 (d, 3H), 1,68 – 1,75 (m, 2H), 1,99 – 2,05 (m, 2H), 2,72 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,92 (dd, 1H), 3,04 – 3,09 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,60 – 3,64 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 5,24 – 5,30 (m, 1H), 6,07 (c, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,48 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,13$ min; $m/z = 467$ (M+H) ⁺ |

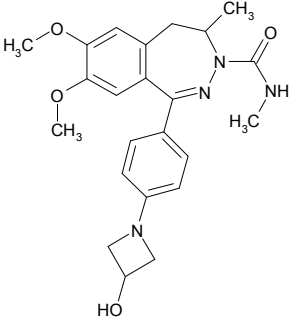
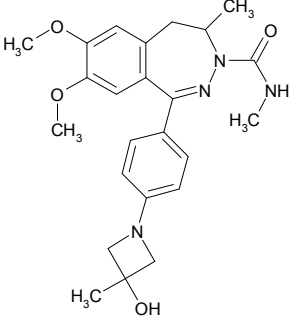
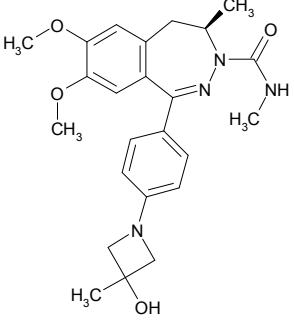
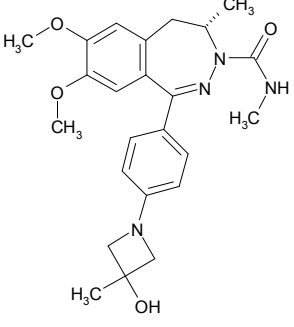
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|---|---|---|
| 179.1 |  | (4 <i>R</i>)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]- <i>N</i> ,4-dimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento XX HPLC anal. (Procedimiento L): $R_t = 7,77$ min |
| 179.2 |  | (4 <i>S</i>)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]- <i>N</i> ,4-dimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento XX HPLC anal. (Procedimiento L): $R_t = 12,0$ min |
| 180 |  | (±)-1-[4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ^1H (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1,05$ (d, 3H), 1,52 – 1,62 (m, 3H), 1,85 – 1,91 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,65 (dd, 1H), 2,72 – 2,78 (m, 2H), 2,79 (d, 3H), 2,85 (dd, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,76 – 3,82 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 5,17 – 5,23 (m, 1H), 6,00 (c, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,84 (d, 2H), 7,41 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 0,76$ min; $m/z = 480$ (M+H) ⁺ |
| 180.1 |  | (4 <i>R</i>)-1-[4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento XX HPLC anal. (Procedimiento L): $R_t = 9,20$ min |

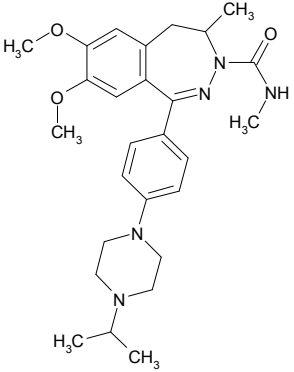
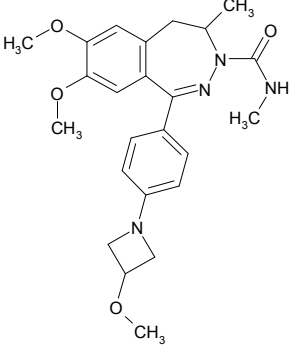
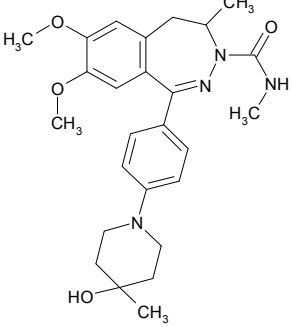
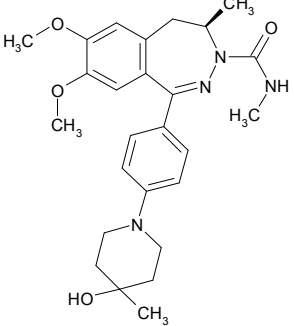
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|------------|---|---|
| 180.2 | | <p>(4S)-1-[4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XX HPLC anal. (Procedimiento L): R_t = 14,3 min</p> |
| 181 | | <p>(±)-1-[4-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,10 (d, 3H), 2,74 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 2,96 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 4,29 (t, 4H), 5,27 – 5,34 (m, 1H), 6,14 (c, 1H), 6,50 (d, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,49 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,21 min; m/z = 445 (M+H)⁺</p> |
| 182 | | <p>(±)-1-[4-(4-Acetamidopiperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,11 (d, 3H), 1,50 – 1,58 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,04 – 2,10 (m, 2H), 2,72 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,92 – 2,98 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,73 – 3,80 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,95 – 4,03 (m, 1H), 5,25 – 5,32 (m, 1H), 5,34 (d, 1H), 6,10 (c, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,48 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 0,94 min; m/z = 494 (M+H)⁺</p> |
| 183 | | <p>(±)-1-[4-[4-(2-Hidroxietyl)piperidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (d, 3H), 1,35 – 1,43 (m, 2H), 1,56 – 1,60 (m, 2H), 1,63 – 1,71 (m, 1H), 1,81 – 1,87 (m, 2H), 2,71 (dd, 1H), 2,78 – 2,84 (m, 2H), 2,86 (d, 3H), 2,91 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,74 – 3,77 (m, 2H), 3,78 – 3,83 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,23 – 5,29 (m, 1H), 6,05 (c, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,48 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 0,96 min; m/z = 481 (M+H)⁺</p> |

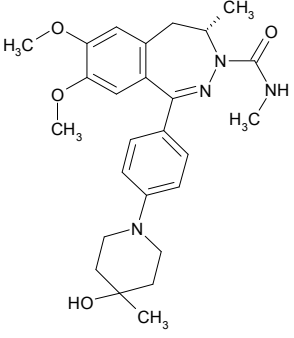
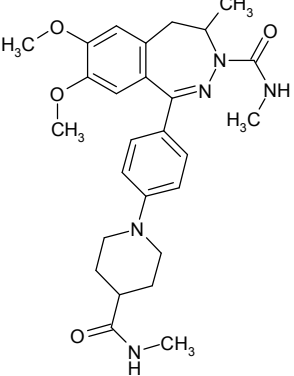
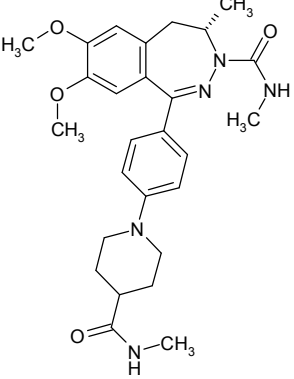
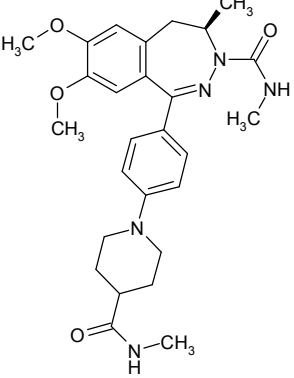
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|---|---|--|
| 184 |  | <p>(±)-1-[4-(3-Hidroxi-azetidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (d, 3H), 2,21 (d, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,92 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,80 (dd, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,27 (t, 2H), 4,80 – 4,87 (m, 1H), 5,22 – 5,31 (m, 1H), 6,02 (c, 1H), 6,47 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,50 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 0,91 min; m/z = 425 (M+H)⁺</p> |
| 185 |  | <p>(±)-1-[4-(3-Hidroxi-3-metilazetidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (d, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,10 (s, a, 1H), 2,73 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,92 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,86 (d, 2H), 3,95 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 5,22 – 5,30 (m, 1H), 6,02 (c, 1H), 6,48 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,50 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 0,97 min; m/z = 439 (M+H)⁺</p> |
| 185.1 |  | <p>(4R)-1-[4-(3-Hidroxi-3-metilazetidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XXI HPLC anal. (Procedimiento Y): R_t = 2,35 min</p> |
| 185.2 |  | <p>(4S)-1-[4-(3-Hidroxi-3-metilazetidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XXI HPLC anal. (Procedimiento Y): R_t = 3,13 min</p> |

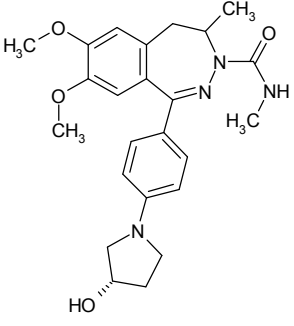
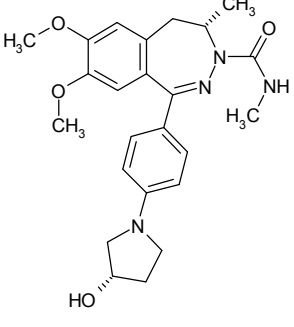
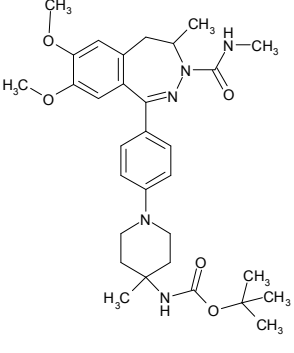
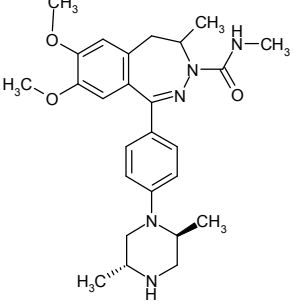
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|---|--|---|
| 186 |  | <p>(±)-1-[4-(4-Isopropilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,12 – 1,14 (m, 9H), 2,71 – 2,79 (m, 6H), 2,89 (d, 3H), 2,96 (dd, 1H), 3,32 – 3,35 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,26 – 5,34 (m, 1H), 6,11 (c, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,52 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 0,76 min; m/z = 480 (M+H)⁺</p> |
| 187 |  | <p>(±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(3-metoxiazetidín-1-il)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,16 (d, 3H), 2,73 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,93 (dd, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,80 – 3,84 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,17 – 4,22 (m, 2H), 4,37 – 4,43, 5,22 – 5,32 (m, 1H), 6,02 (c, 1H), 6,47 (d, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,50 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,11 min; m/z = 439 (M+H)⁺</p> |
| 188 |  | <p>(±)-1-[4-(4-Hidroxi-4-metilpiperidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,15 (d, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,71 – 1,84 (m, 4H), 2,74 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 2,95 (dd, 1H), 3,29 – 3,35 (m, 2H), 3,49 – 3,54 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,24 – 5,33 (m, 1H), 6,08 (c, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 0,96 min; m/z = 467 (M+H)⁺</p> |
| 188.1 |  | <p>(4R)-1-[4-(4-Hidroxi-4-metilpiperidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XX HPLC anal. (Procedimiento L): R_t = 5,45 min</p> |

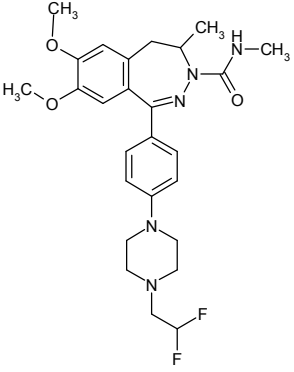
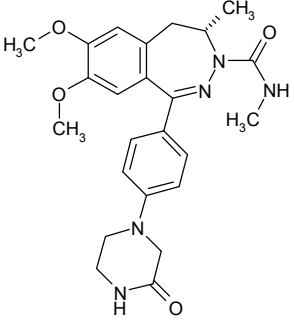
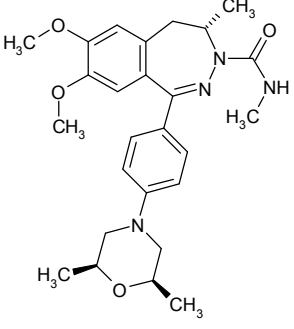
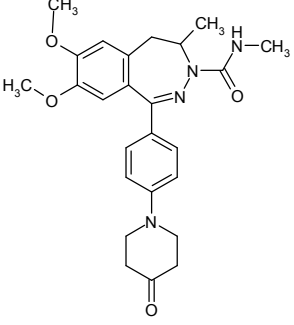
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|---|--|--|
| 188.2 |  | (4S)-1-[4-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento XX HPLC anal. (Procedimiento L): R _t = 8,05 min |
| 189 |  | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,14 (d, 3H), 1,82 – 2,06 (m, 4H), 2,24 – 2,38 (m, 1H), 2,72 (dd, 1H), 2,81 – 3,02 (m, 9H), 3,73 (s, 3H), 3,89 (d, 2H), 3,96 (s, 3H), 5,29 (m, 1H), 5,55 (m, 1H), 6,10 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 0,93 min; m/z = 494 (M+H) ⁺ |
| 189.1 |  | (4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento XIX HPLC anal. (Procedimiento V): R _t = 7,35 min [α] _D ²⁰ = 292,7° (c = 1,00; MeOH) |
| 189.2 |  | (4R)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento XIX HPLC anal. (Procedimiento V): R _t = 6,23 min [α] _D ²⁰ = -311,5° (c = 1,00; MeOH) |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|---|--|--|
| 190 |  | (±)-1-[4-[(3S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 0,80$ min; $m/z = 439$ (M+H) ⁺ |
| 190.1 |  | (4S)-1-[4-[(3S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1,20$ (d, 3H), 1,74 (s, a, 1H), 2,07 – 2,30 (m, 2H), 2,71 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,90 (dd, 1H), 3,37 (d, 1H), 3,47 (dt, 1H), 3,57 – 3,65 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,68 (m, 1H), 5,17 – 5,30 (m, 1H), 5,94 (c, 1H), 6,59 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,54 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 0,92$ min; $m/z = 439$ (M+H) ⁺ |
| 191 |  | (±)-1-[4-[[7,8-Dimetoxi-4-metil-3-(metilcarbamoil)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-1-il]fenil]-4-metilpiperidin-4-il]carbamato de <i>terc</i> -butilo | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1,14$ (d, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,77 (dt, 2H), 2,16 (d, a, 2H), 2,74 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,95 (dd, 1H), 3,16 (dt, 2H), 3,43 – 3,54 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,41 (s, a, 1H), 5,23 – 5,37 (m, 1H), 6,10 (c, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 1,29$ min; $m/z = 566$ (M+H) ⁺ |
| 192 |  | (±)-1-[4-[(2S,5R)-2,5-Dimetilpiperazin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1,05$ (d, 3H), 1,10 (dd, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,65 (dd, 1H), 2,73 – 2,84 (m, 2H), 2,90 (d, 3H), 3,02 (dt, 1H), 3,10 – 3,29 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,30 – 5,42 (m, 1H), 6,21 – 6,31 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,09 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): $R_t = 0,64$ min; $m/z = 466$ (M+H) ⁺ |

(continuación)

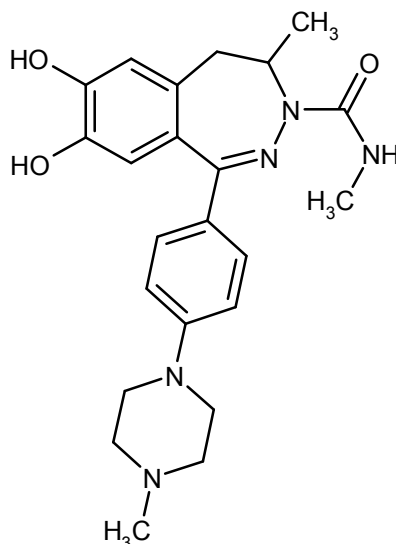
| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|---|--|--|
| 193 |  | <p>(±)-1-[4-[4-(2,2-Difluoroetil)piperazin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ = 1,05 (d, 3H), 2,44 – 2,49 (m, 1H), 2,63 (d, 3H), 2,66 – 2,69 (m, 4H), 2,76 – 2,87 (m, 3H), 3,23 – 3,28 (m, 4H), 3,60 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,90 (dq, 1H), 6,07 – 6,33 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,59 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 2): R_t = 0,90 min; m/z = 502 (M+H)⁺</p> |
| 194 |  | <p>(4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,00 (d, 3H), 2,59 – 2,69 (m, 5H), 2,92 (dd, 1H), 3,03 (t, 2H), 3,41 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,63 – 3,68 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,97 – 5,10 (m, 1H), 6,50 – 6,56 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,70 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 0,69 min; m/z = 452 (M+H)⁺</p> |
| 195 |  | <p>(4S)-1-[4-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolin-4-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (d, 3H), 1,31 (d, 6H), 2,52 (dd, 2H), 2,75 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 2,98 (dd, 1H), 3,58 (d, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,78 – 3,90 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 5,25 – 5,39 (m, 1H), 6,15 (c, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,52 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,23 min; m/z = 467 (M+H)⁺</p> |
| 196 |  | <p>(±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (d, 3H), 2,62 (t, 4H), 2,76 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 2,98 (dd, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,71 – 3,79 (m, 4H), 3,97 (s, 3H), 5,27 – 5,39 (m, 1H), 6,12 – 6,20 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,56 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): R_t = 0,92 min; m/z = 451 (M+H)⁺</p> |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|---|
| 197 | | (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,12 (d, 3H), 2,75 (dd, 1H), 2,85 – 2,92 (m, 4H), 2,88 (d, 3H), 2,97 (dd, 1H), 3,08 (c, 2H), 3,31 – 3,39 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,27 – 5,37 (m, 1H), 6,12 – 6,19 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,52 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): R _t = 1,22 min; m/z = 520 (M+H) ⁺ |
| 198 | | (4S)-1-[4-[(3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,14 (d, 3H), 1,19 (d, 6H), 2,40 (t, 2H), 2,74 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,96 (dd, 1H), 3,01 – 3,13 (m, 2H), 3,66 (dd, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,24 – 5,37 (m, 1H), 6,11 (c, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 0,77 min; m/z = 466 (M+H) ⁺ |

Ejemplo 199

(±)-7,8-Dihidroxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

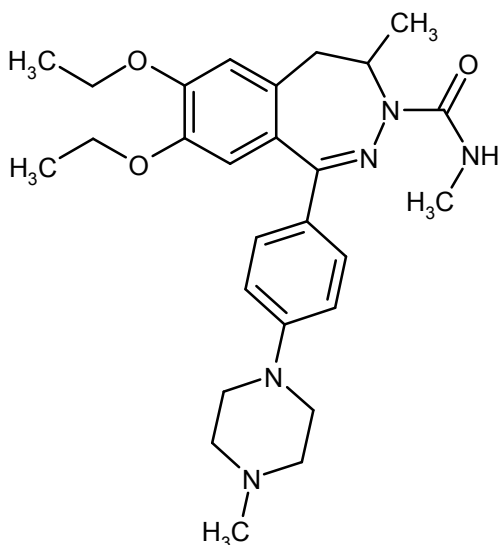


5 El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo 91A a partir del Ejemplo 127.

EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,01 min; m/z = 424 (M+H)⁺RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 0,97 (d, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,60 (d, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,22 – 3,53 (m, 5H), 3,77 – 3,94 (m, 4H), 4,80 – 4,90 (m, 1H), 6,26 – 6,32 (m, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,57 (d, 2H), 8,91 (s, a, 1H), 9,36 (s, a, 1H).

Ejemplo 200

(±)-7,8-Dietoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



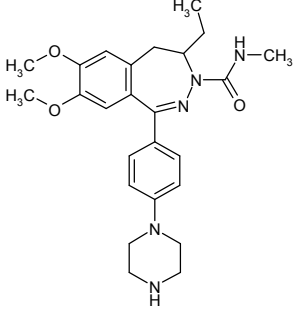
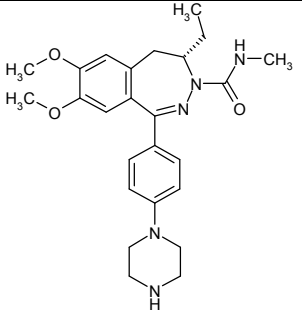
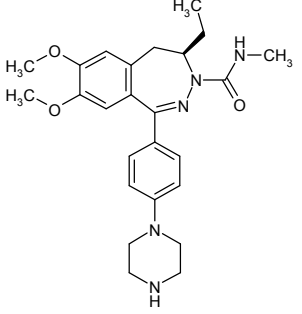
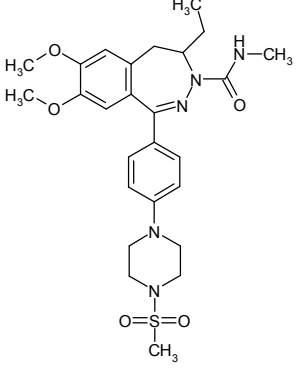
El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo **93A** a partir del Ejemplo **199**.

- 5 EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,48$ min; $m/z = 480$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,03$ (d, 3H), 1,22 (t, 3H), 1,35 (t, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,64 (d, 3H), 2,84 (dd, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,30 – 3,37 (m, 2H), 3,51 (d, 2H), 3,77 – 3,88 (m, 4H), 3,92 (d, 2H), 4,11 (c, 2H), 4,90 – 4,96 (m, 1H), 6,37 (c, 1H), 6,50 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,02 (d, 2H), 7,62 (d, 2H).

- 10 Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo **127.1** a partir del Ejemplo **127A** y las aminas, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|--------------|------------|--|--|
| 201 | | (±)-4-Etil-7,8-dietoxi- <i>N</i> -metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,90$ (t, 3H), 1,21 – 1,37 (m, 1H), 1,50 – 1,61 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,56 – 2,69 (m, 4H), 2,84 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,99 (dd, 1H), 3,29 – 3,39 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,12 – 5,24 (m, 1H), 6,22 – 6,32 (m, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,49 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 0,65$ min; $m/z = 466$ (M+H) ⁺ |
| 201.1 | | (4 <i>S</i>)-4-Etil-7,8-dietoxi- <i>N</i> -metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento XIIa HPLC anal. (Procedimiento Q): $R_t = 10,90$ min $[\alpha]_D^{20} = 100,8^\circ$ (c = 1,00; CHCl ₃) EM-CL (Procedimiento 5): $R_t = 0,64$ min; $m/z = 466$ (M+H) ⁺ |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|---|--|--|
| 202 |  | <p>(±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-<i>N</i>-metil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,90 (t, 3H), 1,23 – 1,38 (m, 1H), 1,52 – 1,61 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,99 (dd, 1H), 3,04 – 3,11 (m, 4H), 3,23 – 3,31 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,13 – 5,22 (m, 1H), 6,26 (c, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,49 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 0,65 min; m/z = 452 (M+H)⁺</p> |
| 202.1 |  | <p>(4<i>S</i>)-4-Etil-7,8-dimetoxi-<i>N</i>-metil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XXa HPLC anal. (Procedimiento L1): R_t = 4,10 min [α]_D²⁰ = 86,2° (c = 1,00; CHCl₃) EM-CL (Procedimiento 5): R_t = 0,63 min; m/z = 452 (M+H)⁺</p> |
| 202.2 |  | <p>(4<i>R</i>)-4-Etil-7,8-dimetoxi-<i>N</i>-metil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XXa HPLC anal. (Procedimiento L1): R_t = 5,50 min [α]_D²⁰ = -103,4° (c = 1,00; CHCl₃) EM-CL (Procedimiento 5): R_t = 0,63 min; m/z = 452 (M+H)⁺</p> |
| 203 |  | <p>(±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-<i>N</i>-metil-1-[4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,89 (t, 3H), 1,18 – 1,33 (m, 1H), 1,46 – 1,59 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,81 – 2,88 (m, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,01 (dd, 1H), 3,35 – 3,47 (m, 8H), 3,70 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,15 – 5,25 (m, 1H), 6,30 – 6,38 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,49 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,01 min; m/z = 530 (M+H)⁺</p> |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|------------|--|--|
| 203.1 | | (4S)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-{4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]fenil}-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento IVa HPLC anal. (Procedimiento Fa): $R_t = 6,22$ min $[\alpha]_D^{20} = 252,5^\circ$ (c = 1,00; MeOH) EM-CL (Procedimiento 5): $R_t = 1,0$ min; m/z = 530 (M+H) ⁺ |
| 203.2 | | (4R)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-{4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]fenil}-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento IVa HPLC anal. (Procedimiento Fa): $R_t = 4,37$ min $[\alpha]_D^{20} = -257,4^\circ$ (c = 1,00; MeOH) EM-CL (Procedimiento 5): $R_t = 1,0$ min; m/z = 530 (M+H) ⁺ |
| 204 | | (±)-4-Etil-1-[4-(3-fluoroazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,92$ (t, 3H), 1,26 – 1,46 (m, 1H), 1,53 – 1,71 (m, 1H), 2,83 (m, 1H), 2,87 (d, 3H), 2,98 (dd, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,0 – 4,15 (m, 2H), 4,23 – 4,37 (m, 2H), 5,10 – 5,23 (m, 1H), 5,49 (d, 1H), 6,20 (c, 1H), 6,49 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,52 (s, a, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): $R_t = 1,13$ min; m/z = 441 (M+H) ⁺ |
| 205 | | (±)-1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]-4-etil-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,90$ (t, 3H), 1,19 – 1,36 (m, 1H), 1,47 – 1,62 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,83 – 2,93 (m, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,01 (dd, 1H), 3,26 – 3,38 (m, 4H), 3,66 – 3,73 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,80 – 3,88 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 5,14 – 5,26 (m, 1H), 6,29 – 6,38 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): $R_t = 0,92$ min; m/z = 494 (M+H) ⁺ |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|---|
| 206 | | (±)-1-[4-(1,1-Dioxidotiormorfolin-4-il)fenil]-4-etil-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,90 (t, 3H), 1,17 – 1,34 (m, 1H), 1,45 – 1,59 (m, 1H), 2,85 – 2,95 (m, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,02 (dd, 1H), 3,12 – 3,20 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,96 – 4,03 (m, 4H), 5,17 – 5,28 (m, 1H), 6,34 – 6,43 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,53 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): R _t = 0,92 min; m/z = 501 (M+H) ⁺ |
| 207 | | (±)-4-Etil-1-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,90 (t, 3H), 1,25 – 1,38 (m, 1H), 1,51 – 1,64 (m, 2H), 1,67 – 1,78 (m, 2H), 2,01 – 2,10 (m, 2H), 2,84 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 2,98 (dd, 1H), 3,07 (dt, 2H), 3,66 – 3,71 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,89 – 3,95 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 5,12 – 5,21 (m, 1H), 6,20 – 6,26 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,48 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): R _t = 0,87 min; m/z = 467 (M+H) ⁺ |
| 208 | | (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,90 (t, 3H), 1,20 – 1,36 (m, 1H), 1,50 – 1,65 (m, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,00 (dd, 1H), 3,24 – 3,31 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,87 – 3,94 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 5,13 – 5,24 (m, 1H), 6,30 (c, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,50 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): R _t = 1,06 min; m/z = 453 (M+H) ⁺ |
| 209 | | (4S)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento XIIa HPLC anal. (Procedimiento V): R _t = 12,46 min [α] _D ²⁰ = 75,1° (c = 1,00; CHCl ₃) EM-CL (Procedimiento 5): R _t = 1,06 min; m/z = 453 (M+H) ⁺ |

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo 127.1 a partir del Ejemplo 130A y las aminas, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes. Bajo las condiciones de reacción se obtuvieron múltiples mezclas de productos mono- y di-aminados, así como productos de acoplamiento mono-deshalogenados que se separaron cromatográficamente.

5

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|--|
| 210 | | <p>(±)-8-Cloro-1-[4-(1,1-dioxido-2,3-benzodiazepin-3-carboxamido)fenil]-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,02 (d, 3H), 2,79 – 2,92 (m, 4H), 3,06 (dd, 1H), 3,11 – 3,18 (m, 4H), 3,92 – 4,01 (m, 4H), 5,35 – 5,48 (m, 1H), 6,27 (s a, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,46 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,28 min; m/z = 545 (M+H)⁺</p> |
| 211 | | <p>(±)-8-Cloro-N,4-dimetil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,07 (d, 3H), 2,79 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 3,00 (dd, 1H), 3,05 – 3,11 (m, 4H), 3,26 – 3,35 (m, 4H), 5,27 – 5,37 (m, 1H), 6,12 (c, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,21 (s, a, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,44 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 0,93 min; m/z = 496 (M+H)⁺</p> |
| 212 | | <p>(±)-8-Cloro-1-[4-(4-hidroxipiperidin-1-il)fenil]-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (d, 3H), 1,72 – 1,86 (m, 2H), 1,99 – 2,11 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,00 (dd, 1H), 3,04 – 3,16 (m, 2H), 3,66 – 3,78 (m, 2H), 3,88 – 4,01 (m, 1H), 5,25 – 5,38 (m, 1H), 6,05 – 6,15 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,46 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,26 min; m/z = 511 (M+H)⁺</p> |
| 213 | | <p>(±)-8-Cloro-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,04 (d, 3H), 2,61 (s a, 3H), 2,73 – 2,93 (m, 7H), 3,03 (dd, 2H), 3,51 (d, 4H), 5,37 (s a, 1H), 6,20 (s a, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,43 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 0,95 min; m/z = 510 (M+H)⁺</p> |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|--|
| 214 | | <p>(±)-8-Cloro-<i>N</i>,4-dimetil-1-[4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]fenil]-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,06 (d, 3H), 2,85 (dd, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,90 (d, 3H), 3,06 (d, 1H), 3,39 – 3,51 (s a, 8H), 5,34 – 5,46 (m, 1H), 6,25 (c, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,23 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,47 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,35 min; m/z = 574 (M+H)⁺</p> |
| 215 | | <p>(±)-8-(1,1-Dioxidotiormofolin-4-il)-1-[4-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)fenil]-<i>N</i>,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,08 (d, 3H), 2,80 (dd, 1H), 2,90 (s, 3H), 3,01 (dd, 1H), 3,15 – 3,20 (m, 8H), 3,42 – 3,48 (m, 4H), 3,98 – 4,03 (m, 4H), 5,31 – 5,41 (m, 1H), 6,12 – 6,26 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,16 (d, 1H), 7,51 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,11 min; m/z = 644 (M+H)⁺</p> |
| 216 | | <p>(±)-1-(4-Clorofenil)-8-(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)-<i>N</i>,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): δ = 0,95 (d, 3H), 2,68 (d, 3H), 2,75 (dd, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,92 – 3,05 (m, 5H), 3,16 – 3,23 (m, 4H), 5,02 – 5,13 (m, 1H), 6,70 (c, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (d, 2H), 7,69 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): R_t = 1,33 min; m/z = 574 (M+H)⁺</p> |
| 217 | | <p>(±)-1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]-<i>N</i>,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,09 (d, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,84 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,06 (dd, 1H), 3,26 – 3,36 (m, 4H), 3,68 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 5,33 – 5,42 (m, 1H), 6,19 (c, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,13 (s, a, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,48 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,21 min; m/z = 504 (M+H)⁺</p> |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|--|
| 218 | | (±)-1-{4-[4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il]fenil}-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 1,07 (d, 3H), 2,83 (d, 1H), 2,90 (d, 3H), 2,93 (d, 1H), 2,94 – 3,01 (m, 2H), 3,04 – 3,17 (m, 5H), 3,52 – 3,61 (m, 4H), 3,89 – 3,96 (m, 2H), 5,32 – 5,44 (m, 1H), 6,18 – 6,25 (m, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,13 (s, a, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,48 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R_t = 1,03 min; m/z = 506 (M+H) ⁺ |
| 219 | | (±)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ = 1,11 (d, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,58 – 2,65 (m, 4H), 2,73 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 2,96 (dd, 1H), 3,32 – 3,39 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 5,24 – 5,34 (m, 1H), 6,12 (c, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,14 (s, a, 1H), 7,51 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): R_t = 0,80 min; m/z = 506 (M+H) ⁺ |

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo 2 a partir del Ejemplo 127A o Ejemplo 128A y los derivados de ácido borónico, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|--|
| 220 | | (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,90 (t, 3H), 1,13 – 1,26 (m, 1H), 1,42 – 1,56 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,92 (d, 3H), 2,98 (dd, 1H), 3,08 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,24 – 5,32 (m, 1H), 6,57 (c, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,56 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): R_t = 1,10 min; m/z = 476 (M+H) ⁺ |
| 221 | | (±)-4-Etil-1-(4'-fluorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 0,89 (t, 3H), 1,11 – 1,23 (m, 1H), 1,39 – 1,51 (m, 1H), 2,92 (d, 3H), 3,01 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,27 – 5,35 (m, 1H), 6,63 (c, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,18 (dd, 2H), 7,55 – 7,66 (m, 6H). EM-CL (Procedimiento 5): R_t = 1,42 min; m/z = 462 (M+H) ⁺ |

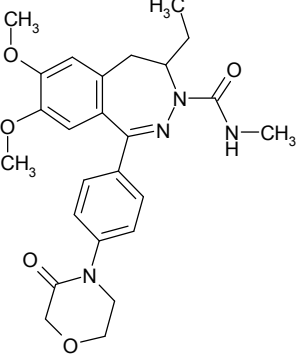
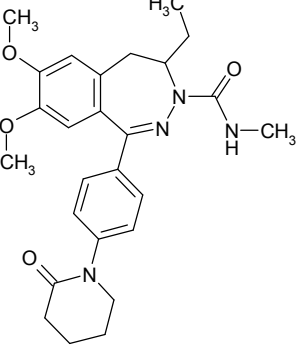
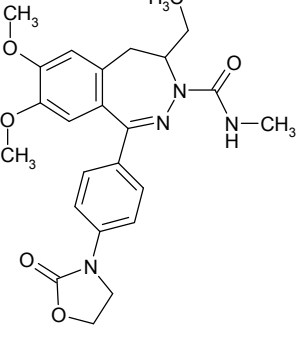
(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|---|
| 222 | | (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,88 (t, 3H), 1,08 – 1,22 (m, 1H), 1,37 – 1,49 (m, 1H), 2,92 (d, 3H), 3,01 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 5,27 – 5,37 (m, 1H), 6,63 (c, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,57 (d, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,88 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): R _t = 0,97 min; m/z = 449 (M+H) ⁺ |
| 223 | | (±)-1-[4-(3,5-Dimetil-1,2-oxazol-4-il)fenil]-4-etil-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,89 (t, 3H), 1,07 – 1,23 (m, 1H), 1,36 – 1,52 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,92 (d, 3H), 3,01 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 5,26 – 5,37 (m, 1H), 6,62 (c, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,59 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): R _t = 1,21 min; m/z = 463 (M+H) ⁺ |
| 224 | | (±)-4-Isopropil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,87 (d, 3H), 0,89 (d, 3H), 1,32 – 1,46 (m, 1H), 2,32 (s, 6H), 2,90 (d, 3H), 3,0 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,14 – 5,24 (m, 1H), 6,64 (c, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,55 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): R _t = 1,17 min; m/z = 490 (M+H) ⁺ |

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo 34 a partir del Ejemplo 127A y las lactamas o carbamatos cíclicos, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|--|
| 225 | | (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,88 (t, 3H), 1,10 – 1,22 (m, 1H), 1,38 – 1,50 (m, 1H), 2,22 (pent, 2H), 2,67 (dd, 2H), 2,91 (d, 3H), 2,97 (dd, 1H), 3,07 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,93 (dd, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,23 – 5,31 (m, 1H), 6,56 (c, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,52 (d, 2H), 7,68 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,11 min; m/z = 452 (M+H) ⁺ |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|---|--|---|
| 226 |  | <p>(±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-<i>N</i>-metil-1-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,87 (t, 3H), 1,07 – 1,19 (m, 1H), 1,34 – 1,47 (m, 1H), 2,91 (d, 3H), 2,99 (dd, 1H), 3,07 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,81 – 3,90 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 4,09 (t, 2H), 4,39 (s, 2H), 5,26 – 5,34 (m, 1H), 6,61 (c, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,55 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): R_t = 0,91 min; m/z = 467 (M+H)⁺</p> |
| 227 |  | <p>(±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-<i>N</i>-metil-1-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 0,88 (t, 3H), 1,08 – 1,21 (m, 1H), 1,36 – 1,48 (m, 1H), 1,94 – 2,06 (m, 4H), 2,62 (t, 2H), 2,90 (d, 3H), 2,98 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,73 (t, 2H), 3,95 (s, 3H), 5,24 – 5,33 (m, 1H), 6,59 (c, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,53 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): R_t = 1,01 min; m/z = 465 (M+H)⁺</p> |
| 228 |  | <p>(±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-<i>N</i>-metil-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 0,88 (t, 3H), 1,07 – 1,24 (m, 1H), 1,35 – 1,51 (m, 1H), 2,91 (d, 3H), 2,98 (dd, 1H), 3,08 (dd, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 4,15 (dd, 2H), 4,56 (t, 2H), 5,23 – 5,34 (m, 1H), 6,56 (c, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,53 (d, 2H), 7,61 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 5): R_t = 0,97 min; m/z = 453 (M+H)⁺</p> |

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo 34 a partir del Ejemplo 49.2A y las lactamas o carbamatos cíclicos, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|---|
| 229 | | (4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,98 (d, 3H), 2,08 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,81 (dd, 1H), 2,88 (d, 3H), 3,03 – 3,16 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,75 (s, a, 2H), 3,87 – 3,92 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 5,36 – 5,49 (m, 1H), 6,45 (c, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,52 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 0,72 min; m/z = 480 (M+H) ⁺ |

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo 34 a partir del Ejemplo 129A y lactamas o carbamatos cíclicos, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes.

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|------------|--|---|
| 230 | | (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,97 (d, 3H), 2,92 (d, 3H), 2,99 (dd, 1H), 3,20 (d, 1H), 4,07 – 4,20 (m, 2H), 4,54 (t, 2H), 5,48 – 5,59 (m, 1H), 6,47 – 6,57 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,34 – 7,46 (m, 5H), 7,53 (d, 1H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,23 min; m/z = 413 (M+H) ⁺ |
| 230.1 | | (4S)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento XX1a HPLC anal. (Procedimiento Y1): R _t = 3,93 min [α] _D ²⁰ = 108,1° (c = 1,00; MeOH) EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,36 min; m/z = 499 (M+H) ⁺ |
| 231 | | (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(2-oxopiperidin-1-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,99 (d, 3H), 1,93 – 2,05 (m, 4H), 2,61 (t, 2H), 2,88 – 2,95 (m, 1H), 2,91 (d, 3H), 3,15 (dd, 1H), 3,65 – 3,76 (m, 2H), 5,43 – 5,53 (m, 1H), 6,42 – 6,50 (m, 1H), 7,09 – 7,17 (m, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,46 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,22 min; m/z = 425 (M+H) ⁺ |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|--|
| 232 | | (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(3-oxomorfolin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 0,99 (d, 3H), 2,91 (d, 3H), 2,94 (dd, 1H), 3,17 (dd, 1H), 3,77 – 3,89 (m, 2H), 4,08 (t, 2H), 4,38 (s, 2H), 5,46 – 5,56 (m, 1H), 6,42 – 6,50 (m, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,45 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,15 min; m/z = 427 (M+H) ⁺ |

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo 127.1 a partir del Ejemplo 129A y las aminas, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes. Bajo las condiciones de reacción se obtuvieron múltiples mezclas de productos mono- y di-aminados que se separaron cromatográficamente.

5

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|--|
| 233 | | (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (d, 3H), 2,88 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,16 (dd, 1H), 3,24 – 3,33 (m, 4H), 3,86 – 3,95 (m, 4H), 5,44 – 5,57 (m, 1H), 6,49 (c, 1H), 6,67 – 6,79 (m, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,43 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,34 min; m/z = 413 (M+H) ⁺ |
| 234 | | (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(pirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,04 (d, 3H), 2,00 – 2,11 (m, 4H), 2,88 (dd, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,15 (dd, 1H), 3,36 (m, 4H), 5,44 – 5,55 (m, 1H), 6,35 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 6,48 (c, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,44 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,56 min; m/z = 397 (M+H) ⁺ |
| 235 | | (±)-1-(4-Clorofenil)-7-(1,1-dioxidomorfolin-4-il)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,99 (d, 3H), 2,80 – 3,00 (m, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,13 (s, a, 5H), 3,97 (s, a, 4H), 5,43 – 5,60 (m, 1H), 6,42 – 6,54 (m, 1H), 6,64 – 6,79 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,33 – 7,50 (m, 4H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,21 min; m/z = 461 (M+H) ⁺ |
| 236 | | (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (d, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,66 (t, 4H), 2,87 (dd, 1H), 2,90 (d, 3H), 3,15 (dd, 1H), 3,37 (t, 4H), 5,44 – 5,54 (m, 1H), 6,48 (c, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,43 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 0,91 min; m/z = 426 (M+H) ⁺ |

(continuación)

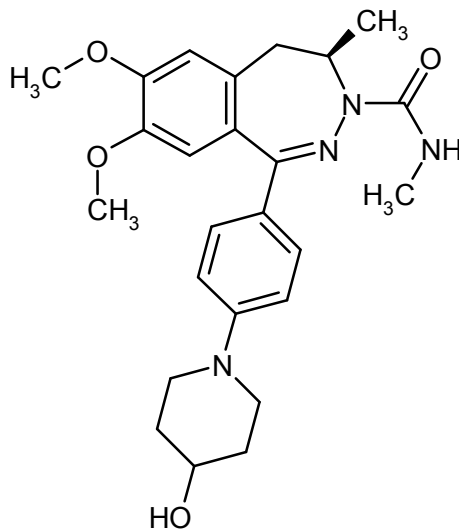
| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|---|
| 237 | | (±)- <i>N,4</i> -Dimetil-7-(4-metilpiperazin-1-il)-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,12 (d, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,63 – 2,71 (m, 8H), 2,77 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 2,98 (dd, 1H), 3,36 (t, 8H), 5,27 – 5,37 (m, 1H), 6,13 (c, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,49 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 0,55 min; m/z = 490 (M+H) ⁺ |
| 238 | | (±)- <i>N,4</i> -Dimetil-7-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1-[4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): δ = 1,17 (d, 3H), 2,79 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,98 (dd, 1H), 3,08 (s, 6H), 3,50 – 3,57 (m, 4H), 3,59 – 3,67 (m, 4H), 4,00 (s, a, 4H), 5,29 – 5,39 (m, 1H), 6,15 (c, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,72 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,59 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 0,87 min; m/z = 518 (M+H) ⁺ |

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo 2 a partir del Ejemplo 129A y los derivados de ácido borónico, que pueden obtenerse comercialmente, correspondientes:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|--|---|
| 239 | | (±)-1-(4-Clorofenil)-7-(4-fluorofenil)- <i>N,4</i> -dimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 1,00 (d, 3H), 2,93 (s, a, 3H), 3,02 (d, 1H), 3,24 (d, 1H), 5,49 – 5,65 (m, 1H), 6,46 – 6,62 (m, 1H), 7,13 – 7,23 (m, 3H), 7,36 – 7,51 (m, 6H), 7,59 (d, 1H), 7,62 (d, 1H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,60 min; m/z = 422 (M+H) ⁺ |
| 240 | | (±)-1-(4-Clorofenil)- <i>N,4</i> -dimetil-7-(piridin-4-il)-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, MeOD): δ = 1,06 (d, 3H), 2,82 (s, a, 3H), 3,03 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 5,27 – 5,38 (m, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,46 (d, 2H), 7,60 – 7,68 (m, 3H), 7,81 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 8,17 (s, a, 2H), 8,78 (s, a, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,07 min; m/z = 405 (M+H) ⁺ |
| 241 | | (±)-1-(4-Clorofenil)-7-(6-hidroxi piridin-3-il)- <i>N,4</i> -dimetil-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, MeOD): δ = 1,06 (d, 3H), 2,81 (s, a, 3H), 2,93 (dd, 1H), 3,13 (d, 1H), 5,21 – 5,33 (m, 1H), 6,63 – 6,74 (m, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,40 – 7,49 (m, 3H), 7,53 – 7,67 (m, 4H), 7,84 (s, a, 1H), 8,05 (s, a, 1H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,15 min; m/z = 421 (M+H) ⁺ |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|--|
| 242 | | (±)-1-(4-Clorofenil)-7-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,99 (d, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,94 (s, a, 3H), 3,01 (d, 1H), 3,22 (d, 1H), 5,49 – 5,63 (m, 1H), 6,46 – 6,58 (m, 1H), 7,09 – 7,22 (m, 3H), 7,41 (d, 2H), 7,48 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,42 min; m/z = 423 (M+H) ⁺ |
| 243 | | (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃): δ = 0,98 (d, 3H), 2,92 (d, 3H), 3,03 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 4,20 (s, 3H), 5,48 – 5,63 (m, 1H), 6,50 – 6,60 (m, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,82 (s, 1H). EM-CL (Procedimiento 1): R _t = 1,22 min; m/z = 409 (M+H) ⁺ |

Ejemplo 130.2(4*R*)-1-[4-(4-Hidroxipiperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

5

Se dispuso 1,0 g (2,3 mmoles) de (4*R*)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo 49.1A) bajo argón en 25 ml de THF. Se añadieron 63,5 mg (0,069 mmoles) de tris(dibencilidenaetona)dipaladio (CAS [51364-51-3]) y 91 mg (0,231 mmoles) de 2'-(diclohexilfosfino)-*N,N*-dimetilbifenil-2-amina (CAS [213697-53-1]) y se desgasificó brevemente con argón. Luego se añadieron 311 mg (3,24 mmoles) de *tert*-butanolato de sodio y después 936 mg (9,25 mmoles) de piperidin-4-ol, se desgasificó de nuevo y se agitó durante 1 h a 70 °C de temperatura del baño de aceite. El lote se mezcló después de enfriarse con tierra de diatomeas, el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (fase de amino). Se obtuvieron 590 mg (55 % d. t.) del producto deseado en forma de un sólido.

10

EM-CL (Procedimiento 5): R_t = 0,80 min; m/z = 453 (M+H)⁺

15

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 1,05 (d, 3H), 1,36 – 1,51 (m, 2H), 1,74 – 1,87 (m, 2H), 2,42 (d, 1H), 2,61 (d, 3H), 2,82 (dd, 1H), 2,96 (t, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,61 – 3,72 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 4,70 (d, 1H), 4,80 – 4,94 (m, 1H), 6,25 (c, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,93 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,57 (d, 2H).

Rotación óptica específica: [α]_D²⁰ = -385,5° ± 0,18° (c = 1,00; metanol)

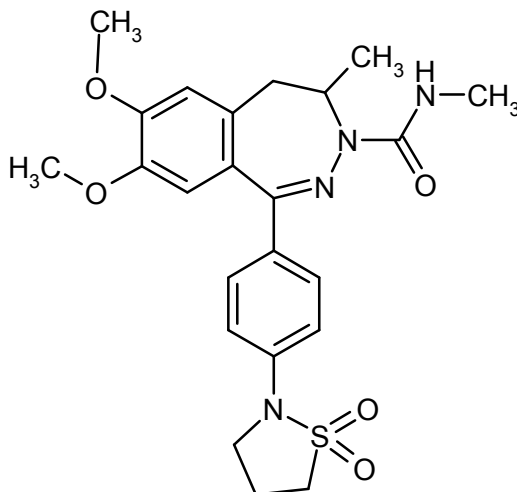
20

Los siguientes compuestos de ejemplo se prepararon análogamente al Ejemplo 130.2 a partir del Ejemplo 49.1A y metilpiperazina:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|------------|--|---|
| 127.2 | | (4 <i>R</i>)-7,8-Dimetoxi- <i>N</i> ,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | $[\alpha]_D^{20} = -361,8^\circ$ ($c = 1,00$; MeOH) EM-CL (Procedimiento 5): $R_t = 0,56$ min; $m/z = 452$ (M+H) ⁺ |

Ejemplo 244

(±)-1-[4-(1,1-Dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



5

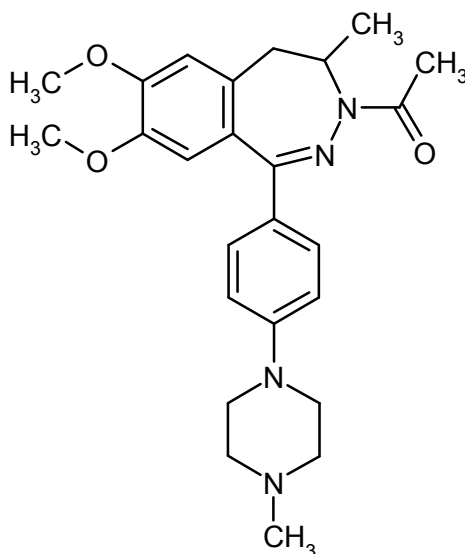
Se dispusieron 100 mg (0,231 mmoles) de (±)-1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo 49A), 33,6 mg (0,278 mmoles) de 1,1-dióxido de 1,2-tiazolidina (CAS [5908-62-3]), 64 mg (0,46 mmoles) de carbonato potásico y 13 mg (0,023 mmoles) de dímero de alilcloropaldio (CAS [12012-95-2]) en 3 ml de 2-metiltetrahidrofurano y la suspensión se desgasificó 10 min con argón. Luego se añadieron 39 mg (0,093 mmoles) de di-*tert*-butil(2',4',6'-triisopropilbifenil-2-il)fosfano (CAS [564483-19-8]), se desgasificó de nuevo con argón y se calentó durante 16 h a 80 °C. La mezcla en bruto se filtró, luego se eliminó el disolvente y el residuo obtenido se purificó por HPLC prep. Se obtuvieron 32 mg (29 % d. t.) del producto deseado en forma de un sólido.

EM-CL (Procedimiento 5): $R_t = 0,90$ min; $m/z = 473$ (M+H)⁺

15 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,04$ (d, 3H), 2,61 (pent, 2H), 2,83 (dd, 1H), 2,91 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,46 (t, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,87 (t, 2H), 3,96 (s, 3H), 5,37 – 5,50 (m, 1H), 6,42 (c, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,55 (d, 2H).

Ejemplo 245

(±)-1-{7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-il}etanona



El compuesto deseado se obtuvo a partir de (±)-1-[1-(4-bromofenil)-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-il]etanona (Ejemplo **133A**) usando análogamente el procedimiento para la preparación del Ejemplo **127.1**.

EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 0,70$ min; $m/z = 437$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,33$ (d, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,59 – 2,62 (m, 4H), 2,65 – 2,82 (m, 2H), 3,35 – 3,38 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,23 – 5,36 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,64 (d, 2H).

Separación de enantiómeros

HPLC preparativa según el Procedimiento VIa

Ejemplo **245.1**: 1-{(4*S*)-7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-il}etanona (enantiómero 1)

HPLC (Procedimiento Ea): $R_t = 5,38$ min, pureza >99 %
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{20} = 225,3^\circ \pm 0,33^\circ$ (c = 1,00; metanol)

Enantiómero 2: 1-{(4*R*)-7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-il}etanona

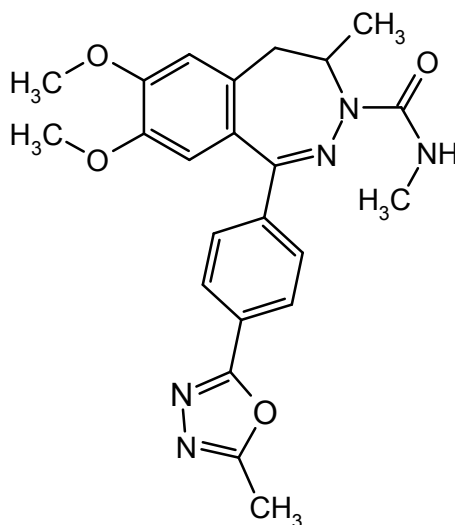
HPLC (Procedimiento Ea): $R_t = 4,13$ min, pureza >99 %
Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{20} = -201,4^\circ \pm 0,27^\circ$ (c = 1,00; metanol)

El siguiente compuesto de ejemplo se preparó análogamente al Ejemplo **2** a partir del Ejemplo **133A** y el derivado de ácido borónico que pueden obtenerse comercialmente correspondientemente:

| | | |
|------------|--|--|
| 246 | | <p>(±)-1-{1-[4-(3,5-Dimetil-1,2-dimetoxi-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-il}etanona</p> <p>RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,24$ (d, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,78 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,98 (s, 2H), 5,32 – 5,44 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,36 (d, 2H), 7,77 (d, 2H).</p> <p>EM-CL (Procedimiento 1): $R_t = 1,19$ min; $m/z = 434$ (M+H)⁺</p> |
|------------|--|--|

Ejemplo 247

(±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

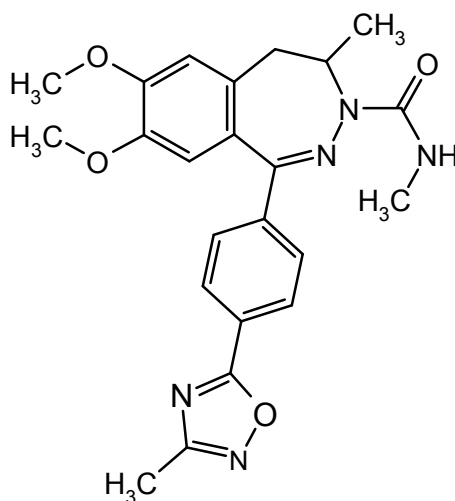


5 A una solución de 163 mg (410 μ moles) de ácido (±)-4-[7,8-dimetoxi-4-metil-3-[(metilamino)carbonil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-il]benzoico (Ejemplo **134A**) en 10 ml de *N,N*-dimetilformamida se añadieron a 0 °C 69,9 mg (431 μ moles) de *N,N*-carbonildiimidazol. Después de 4,5 horas se añadieron 46 mg (616 μ moles) de acetohidrazida y la mezcla se agitó durante la noche a 80 °C. Para el procesamiento se mezcló con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y con agua, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. El producto en bruto se disolvió luego en 10 ml de diclorometano y a 0 °C se mezcló con 23 mg (331 μ moles) de 1*H*-imidazol, 76 mg (291 μ moles) de trifetilfosfina, así como 97 mg (291 μ moles) de tetrabromometano. Esta mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Para el procesamiento se mezcló con agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. Según cromatografía se obtuvieron 10 mg del compuesto del título en forma de una película amarilla.

15 EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,01$ min; $m/z = 436$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,96$ (d, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,88 (dd, 1H), 2,91 (d, 3H), 3,16 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,50 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,58 (s a, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 8,05 (d, 2H).

Ejemplo 248

20 (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

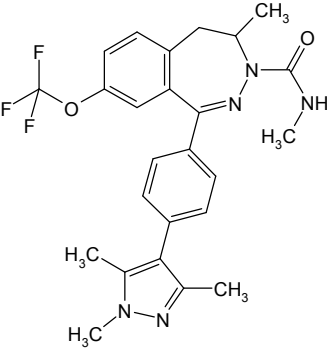
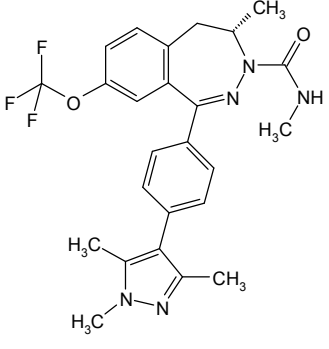
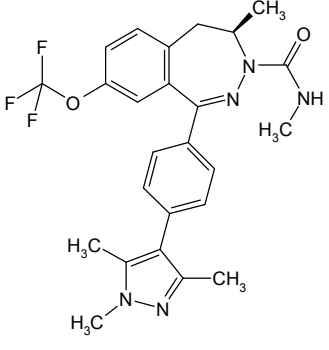


25 Una solución de 175 mg (440 μ moles) de ácido (±)-4-[7,8-dimetoxi-4-metil-3-[(metilamino)carbonil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-1-il]benzoico (Ejemplo **134A**), 49 mg (661 μ moles) de *N*-hidroxietanimidamida (CAS [22059-22-9]), 184 μ l (1,32 mmoles) de trietilamina y 643 μ l (1,10 mmoles) de *ciclo*-anhídrido del ácido 1-propanofosfónico (CAS [68957-94-8]) en 20 ml de acetato de etilo se calentó durante 48 horas a 80 °C. Para el procesamiento se

mezcló con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. Según cromatografía se obtuvieron 26 mg (13 % d. t.) del compuesto del título en forma de una espuma amarilla.

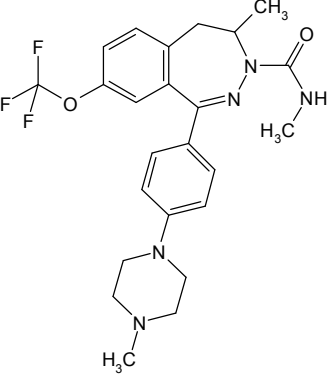
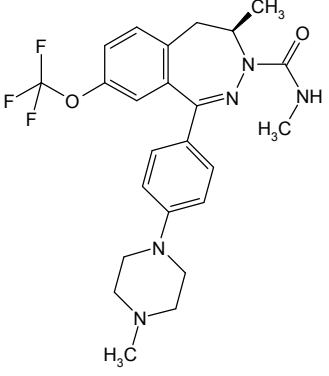
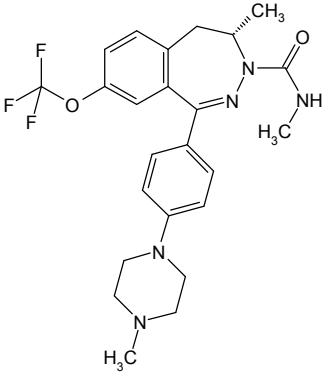
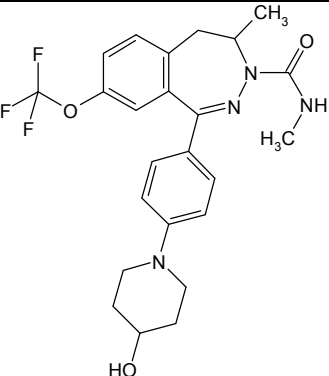
- 5 EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,21$ min; $m/z = 436$ (M+H)⁺
 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 0,96$ (d, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,89 (dd, 1H), 2,91 (d, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 5,52 (m, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,57 (c, 1H), 6,72 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 8,14 (d, 2H).

El Ejemplo 249 se preparó a partir del Ejemplo 1 usando el procedimiento para la preparación del Ejemplo 155. A continuación se separó en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral.

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|---|---|---|
| 249 |  | (±)- <i>N</i> ,4-Dimetil-8-(trifluorometoxi)-1-[4-(1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): $\delta = 0,99$ (d, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,91 (d, 3H), 2,92 (dd, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,80 (s, 3H), 5,46 (m, 1H), 6,47 (c, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,21 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,51 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 1,34$ min; $m/z = 486$ (M+H) ⁺ . |
| 249.1 |  | (4 <i>S</i>)- <i>N</i> ,4-Dimetil-8-(trifluorometoxi)-1-[4-(1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento XVIa HPLC anal. (Procedimiento Ca): $R_t = 4,77$ min $[\alpha]_D^{20} = 198,1^\circ$ (c = 1,00; MeOH) |
| 249.2 |  | (4 <i>R</i>)- <i>N</i> ,4-Dimetil-8-(trifluorometoxi)-1-[4-(1,3,5-trimetil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3 <i>H</i> -2,3-benzodiazepin-3-carboxamida | HPLC prep.: Procedimiento XVIa HPLC anal. (Procedimiento Ca): $R_t = 7,21$ min $[\alpha]_D^{20} = -189,7^\circ$ (c = 1,00; MeOH) |

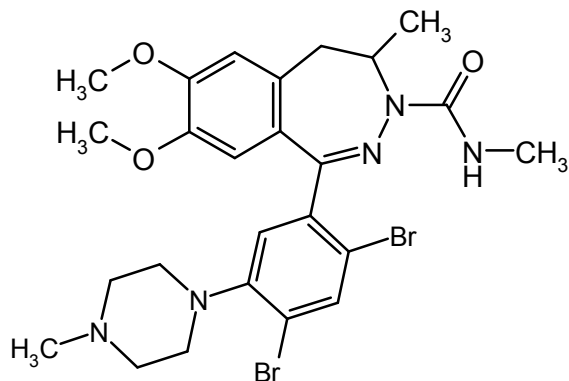
10

Los siguientes compuestos del Ejemplo 1 se prepararon usando el procedimiento para la preparación del Ejemplo 171, dado el caso con posterior separación de enantiómeros por HPLC preparativa quiral:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-------|---|--|--|
| 250 |  | <p>(±)-<i>N</i>,4-Dimetil-1-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,07 (d, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,58 (m, 4H), 2,79 (dd, 1H), 2,87 (d, 3H), 3,00 (dd, 1H), 3,32 (m, 4H), 5,30 (m, 1H), 6,12 (c, 1H), 6,91 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,45 (d, 2H).</p> <p>EM-CL (Procedimiento 3): R_t = 0,88 min; m/z = 476 (M+H)⁺.</p> |
| 250.1 |  | <p>(4<i>R</i>)-<i>N</i>,4-Dimetil-1-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XXb HPLC anal. (Procedimiento Ra): R_t = 1,88 min [α]_D²⁰ = - 442,8 (c = 1,00; MeOH)</p> |
| 250.2 |  | <p>(4<i>S</i>)-<i>N</i>,4-Dimetil-1-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>HPLC prep.: Procedimiento XXb HPLC anal. (Procedimiento Ra): R_t = 2,32 min [α]_D²⁰ = 428,6° (c = 1,00; MeOH)</p> |
| 251 |  | <p>(±)-1-[4-(4-Hidroxi-1-piperidinil)fenil]-<i>N</i>,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3<i>H</i>-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida</p> | <p>RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 1,08 (d, 3H), 1,69 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,78 (dd, 1H), 2,86 (d, 3H), 2,99 (dd, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,92 (m, 1H), 5,28 (m, 1H), 6,08 (c, 1H), 6,92 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,45 (d, 2H).</p> <p>EM-CL (Procedimiento 3): R_t = 0,88 min; m/z = 476 (M+H)⁺.</p> |

Ejemplo 252

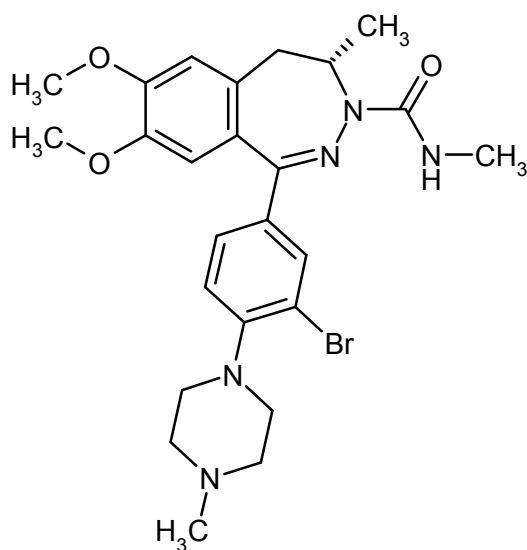
(±)-1-[2,4-Dibromo-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



- 5 El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo **95A** a partir de (±)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **143**).
EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 0,94$ min; $m/z = 608, 610, 612$ (patrón isotópico de $Br_2, M+H$)
RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0,96$ (d, 3H), 2,85 (d, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,97 (dd, 1H), 3,22 (dd, 1H), 3,45 (m a, 8H), 3,61 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 5,63 (m, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,52 (c, 1H), 6,71 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H).

10 Ejemplo 253

(4*S*)-1-[3-Bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

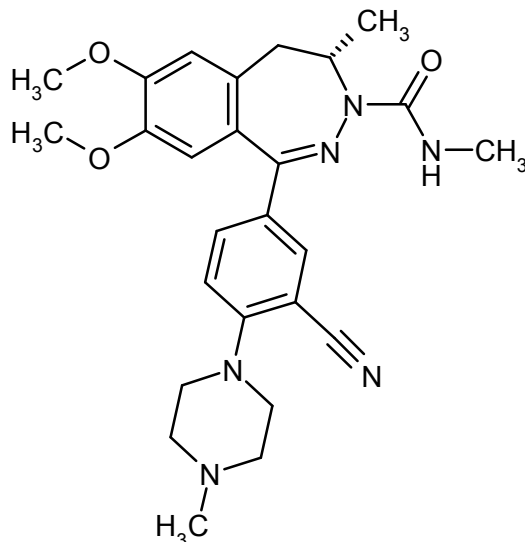


- 15 El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo **95A** a partir de (4*S*)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **127.1**).
EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 0,78$ min; $m/z = 529, 532$ (patrón isotópico de $Br, M+H$)
RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1,02$ (d, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,60 – 2,76 (m, 4H), 2,82 (dd, 1H), 2,91 (d, 3H), 3,07 (dd, 1H), 3,12 – 3,26 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,36 – 5,49 (m, 1H), 6,38 (c, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H).

20

Ejemplo 254

(4S)-1-[3-Ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



- 5 El compuesto se preparó análogamente al Ejemplo **96A** a partir de (4S)-1-[3-bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo 253).
EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 0,72$ min; $m/z = 477$ (M+H)⁺.
RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,01$ (d, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,68 (t, 4H), 2,83 (dd, 1H), 2,92 (d, 3H), 3,09 (dd, 1H), 3,32 – 3,42 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,40 – 5,50 (m, 1H), 6,37 (c, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,76 (d, 1H).
- 10 Rotación óptica específica: $[\alpha]_D^{20} = 154,6^\circ \pm 0,28^\circ$ (c = 1,00; metanol)

Los siguientes compuestos se prepararon a partir del Ejemplo **136A** usando el procedimiento para la preparación del Ejemplo **88A**:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|------------|------------|---|---|
| 255 | | (±)-7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-(1-oxopropil)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina | <p>RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆): $\delta = 0,89$ (t, 3H), 1,15 (d, 3H), 2,13 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,34 (m, 1H), 2,44 (m, 4H), 2,49 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,62 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,00 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,51 (d, 2H).</p> <p>EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 0,75$ min; $m/z = 451$ (M+H)⁺.</p> |

(continuación)

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|---|
| 256 | | (±)-3-(Ciclopropilcarbonyl)-7,8-dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina | RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 0,57 (m, 1H), 0,65 (m, 1H), 0,74 (m, 2H), 1,15 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,50 (m, 1H), 2,84 (dd, 1H), 3,27 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,01 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,05 (s, 1H), 7,54 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 0,74 min; m/z = 463 (M+H) ⁺ . |

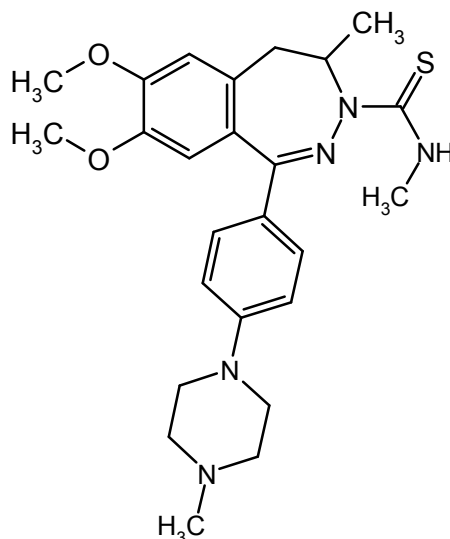
El siguiente compuesto se preparó a partir del Ejemplo 136A usando el procedimiento para la preparación del Ejemplo 49A:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|---|
| 257 | | (±)-N-Ciclopropil-7,8-dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina | RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 0,45 (m, 2H), 0,56 (m, 2H), 1,05 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,44 (m, 4H), 2,47 (m, 1H), 2,85 (dd, 1H), 3,24 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,90 (m, 1H), 6,29 (d, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,95 (d, 2H), 7,02 (s, 1H), 7,51 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 1,12 min; m/z = 478 (M+H) ⁺ . |

5

Ejemplo 258

(±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carbotioamida



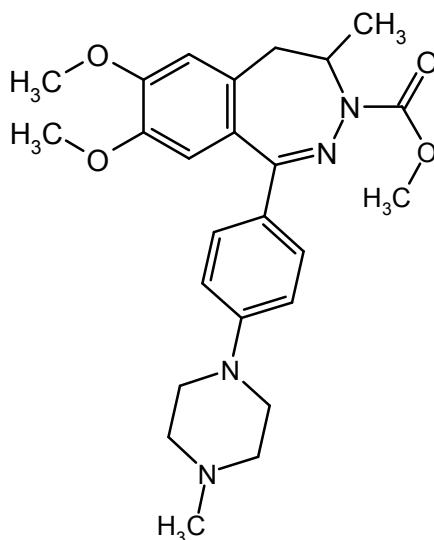
Una solución de 100 mg (215 μ moles) de (\pm)-7,8-dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina (Ejemplo **136A**), 79 mg (1077 μ moles) de isotiocianato de metilo y 37,5 μ l (215 μ moles) de trietilamina en 2,5 ml de tetrahidrofurano se calentó a reflujo durante la noche. Para el procesamiento se mezcló con solución acuosa saturada de carbonato de amonio y se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de carbonato de amonio y con agua, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. Según cromatografía se obtuvieron 77 mg (69 % d. t.) del compuesto del título en forma de una espuma amarilla.

EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 0,85$ min; $m/z = 468$ (M+H)⁺

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,24$ (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,47 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,89 (d, 3H), 3,29 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 5,73 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,97 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 7,18 (c, 1H), 7,68 (d, 2H).

Ejemplo 259

(\pm)-7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxilato de metilo



15 Una solución de 100 mg (215 μ moles) de (\pm)-7,8-dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina (Ejemplo **136A**) y 50 μ l (646 μ moles) de éster metílico de ácido clorofórmico en 4 ml de diclorometano se calentó durante una hora a 40 °C. Para el procesamiento se mezcló con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo tres veces con diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y con agua, se secó con sulfato de sodio y el disolvente se eliminó en el evaporador rotatorio. Según cromatografía se obtuvieron 53 mg (52 % d. t.) del compuesto del título en forma de una espuma amarilla.

EM-CL (Procedimiento 3): $R_t = 0,78$ min; $m/z = 453$ (M+H)⁺

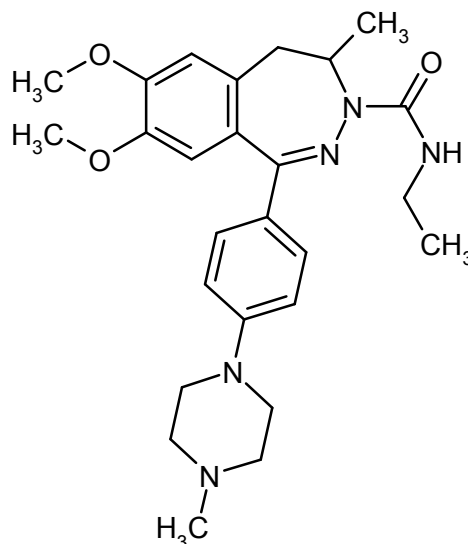
RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): $\delta = 1,21$ (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,39 (m, 1H), 2,82 (dd, 1H), 3,55 (s, 3H), 3,26 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,69 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,50 (d, 2H).

25 El siguiente compuesto se preparó análogamente al Ejemplo **259** a partir del Ejemplo **136A** con éster metílico de ácido clorofórmico:

| N.º | Estructura | Nombre | Datos analíticos |
|-----|------------|---|---|
| 260 | | (±)-7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxilato de etilo | RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): δ = 1,15 (t, 3H), 1,21 (d, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,44 (m, 4H), 2,40 (m, 1H), 2,82 (dd, 1H), 3,26 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,99 (c, 2H), 4,69 (m, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,98 (d, 2H), 7,06 (s, 1H), 7,50 (d, 2H). EM-CL (Procedimiento 3): R _t = 0,85 min; m/z = 467 (M+H) ⁺ . |

Ejemplo 261

(±)-*N*-etil-7,8-dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida



5

El Ejemplo 261 se preparó a partir del compuesto intermedio **137A** usando el procedimiento para la preparación del Ejemplo **127.1**.

EM-CL (Procedimiento 5): R_t = 0,62 min; m/z = 466 (M+H)⁺

10 RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ = 1,13 (d, 3H), 1,20 (t, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,58 – 2,64 (m, 4H), 2,74 (dd, 1H), 2,97 (dd, 1H), 3,27 – 3,40 (m, 6H), 3,73 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 5,25 – 5,35 (m, 1H), 6,20 (t, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,94 (d, 2H), 7,51 (d, 2H).

Separación de enantiómeros

15 56 mg de (±)-*N*-etil-7,8-dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (Ejemplo **X**) se separaron en los enantiómeros por HPLC preparativa quiral con el Procedimiento Va. A este respecto se obtuvo el siguiente ejemplo de realización:

Ejemplo 261.1: (4*S*)-*N*-etil-7,8-dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

22 mg de sólido, HPLC anal. (Procedimiento Ua): R_t = 7,53 min, pureza 99 %
[α]_D²⁰ = 384,1° (c = 1,00; MeOH)

20

Eficacia biológica de los compuestos según la invención**1. Ensayos****1.1 Ensayo de interacción proteína-proteína****Ensayo de unión BRD4 / péptido acetilado H4 ("PRQ")**

- 5 Para evaluar la intensidad de la unión a BRD4 de las sustancias descritas en la presente solicitud se cuantificó su capacidad para inhibir, en función de la dosis, la interacción entre BRD4 (BD1) y la histona acetilada H4 (Filippakopoulos y col., Cell, 2012, 149: 214-231).

10 Para este fin se usó un ensayo de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia de resolución temporal (TR-FRET) que mide la unión entre BRD4 marcada con His₆ N-terminal (BD1) (aminoácidos 67-152, siendo también posibles construcciones más largas, preferiblemente los aminoácidos 44-168) y un péptido de histona H4 acetilado sintético (Ac-H4) con la secuencia GRGK(Ac)GGK(Ac)GLGK(Ac)GGAK(Ac)RHGSGSK-biotina. La proteína BRD4 recombinante producida por Filippakopoulos y col., Cell, 2012, 149: 214-231, se expresó en *E. coli* y se purificó mediante cromatografía de afinidad (Ni-NTA) y de exclusión por tamaño (Sephadex G-75). El péptido Ac-H4 puede comprarse, por ejemplo, en Biosyntan (Berlín, Alemania). En el ensayo se midieron normalmente 11 concentraciones distintas de cada sustancia (0,1 nM, 0,33 nM, 1,1 nM, 3,8 nM, 13 nM, 44 nM, 0,15 μM, 0,51 μM, 1,7 μM, 5,9 μM y 20 μM) por duplicado en la misma placa de microtitulación. Para esto se prepararon soluciones 100 veces concentradas en DMSO mediante diluciones seriadas (1:3,4) de una solución madre 2 mM en una placa de microtitulación de 384 pocillos transparente (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). Luego se transfirieron 50 nl a una placa de ensayo negra (Greiner Bio-One, Frickenhausen, Alemania). El ensayo se empezó mediante la alimentación de 2 μl de una solución de BRD4 2,5 veces concentrada (habitualmente de concentración final 10 nM en los 5 μl del volumen de reacción) en tampón de ensayo acuoso [HEPES 50 mM a pH 7,5, cloruro de sodio 50 mM (NaCl), CHAPS 0,25 mM y albúmina sérica (BSA) al 0,05 %] a las sustancias en la placa de ensayo. A esto le siguió una etapa de incubación de 10 minutos a 22 °C para el equilibrio previo de los supuestos complejos entre BRD4 y las sustancias. A continuación se añadieron 3 μl de una solución 1,67 veces concentrada (en el tampón de ensayo) constituida por el péptido Ac-H4 (83,5 nM) y reactivos de detección de TR-FRET [anti-6His-XL665 16,7 nM y estreptavidina-criptato 3,34 nM (ambos de Cisbio Bioassays, Codolet, Francia), así como fluoruro de potasio 668 mM (KF)].

30 La mezcla se incubó luego en oscuridad durante una hora a 22 °C y, a continuación, durante al menos 3 horas y como máximo durante una noche a 4 °C. La formación de complejos de BRD4 / Ac-H4 se determinó mediante la medición de la transferencia de energía por resonancia de la estreptavidina-criptato de Eu al anticuerpo anti-6His-XL665 que se encuentra en la reacción. Para esto se midieron la emisión de fluorescencia a 620 nm y 665 nm después de la excitación a 330-350 nm en un aparato de medición de TR-FRET, por ejemplo, Rubystar o Pherastar (ambos de BMG Lab Technologies, Offenburg, Alemania) o Viewlux (Perkin-Elmer). La relación de la emisión a 665 nm y a 622 nm (relación) se tomó como indicador de la cantidad de complejos de BRD4/Ac-H4 formados.

35 Los datos obtenidos (relación) se normalizaron, correspondiéndose el 0 % de la inhibición con el valor medio de los valores de medición de un conjunto de controles (habitualmente 32 puntos de datos) en los que estaban contenidos todos los reactivos. A este respecto se utilizaron 50 nl de DMSO (100 %) en lugar de las sustancias de ensayo. La inhibición del 100 % se correspondió con el valor medio de los valores de medición de un conjunto de controles (normalmente 32 puntos de datos) en los que estaban contenidos todos los reactivos, excepto BRD4. La determinación del valor de CI₅₀ se realizó mediante análisis de regresión basado en una ecuación de 4 parámetros (mínimo, máximo, CI₅₀, Cima; $Y = \text{máx} + (\text{mín} - \text{máx}) / (1 + (X/\text{CI}_{50})^{\text{Cima}})$).

1.2 Ensayos celulares**Ensayos de proliferación celular**

45 Acorde con la invención, se determinó la capacidad de las sustancias para inhibir la proliferación celular. La viabilidad celular se determinó mediante el reactivo alamarBlue® (Invitrogen) en un lector Víctor X3 Multilabel (Perkin Elmer). La longitud de onda de excitación fue 530 nm y la longitud de onda de emisión, 590 nm.

Las células MOLM-13 (DSMZ, ACC 554) se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos a una concentración de 4000 células/pocillo en 100 μl de medio de cultivo (RPMI1640, 10 % de SBF).

50 Las células MV4-11 (ATCC, CRL 9591) se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos a una concentración de 5000 células/pocillo en 100 μl de medio de cultivo (RPMI1640, 10 % de SBF).

Las células B16F10 (ATCC, CRL-6475) se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos a una concentración de 300-500 células/pocillo en 100 μl de medio de cultivo (DMEM con rojo de fenol, 10 % de SBF).

Las células LOX-IMVI (NCI-60) se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos a una concentración de 1000 células/pocillo en 100 μl de medio de cultivo (RPMI1640, 10 % de SBF).

Las células MOLP-8 (DSMZ, ACC 569) se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos a una concentración de 4000 células/pocillo en 100 µl de medio de cultivo (RPMI1640, 20 % de SBF).

Las células KMS-12-PE (DSMZ, ACC 606) se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos a una concentración de 4000 células/pocillo en 100 µl de medio de cultivo (RPMI1640, 20 % de SBF).

- 5 Las células LAPC-4 (ATCC, PTA-1441TM) se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos a una concentración de 4000 células/pocillo en 100 µl de medio de cultivo (RPMI1640, L-glutamina 2 mM, 10 % de cSBF). Un día después, las células LAPC-4 se trataron con metiltrienolona 1 nM y distintas diluciones de sustancias.

Las células MDA-MB-231 (DSMZ, ACC 732) se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos a una concentración de 4000 células/pocillo en 100 µl de medio de cultivo (medio DMEM/F12 de Ham, 10 % de SBF).

- 10 Las células Caov-3 (ATCC, HTB-75) se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos a una concentración de 2000 células/pocillo en 100 µl de medio de cultivo (medio de Earle MEM, 10 % de SBF).

Después de la incubación durante una noche a 37 °C se determinaron los valores de fluorescencia (valores de CI). Luego se trataron las placas con distintas diluciones de sustancias (1E-5 M, 3E-6 M, 1E-6M, 3E-7 M, 1E-7 M, 3E-8 M, 1E-8 M) y se incubaron durante 72 (células MV4-11, LOX-IMVI), 96 (células MOLM-13, B16F10, MDA-MB-431, Caov-3), 120 (células MOLP-8, KMS-12-PE) o 168 (células LAPC-4) horas a 37 °C. A continuación se determinaron los valores de fluorescencia (valores de CO). Para el análisis de datos, los valores de CI se restaron de los valores de CO y los resultados se compararon entre células que se trataron con distintas diluciones de la sustancia o solo con solución tampón. Los valores de CI₅₀ (concentración de sustancia que es necesaria para una inhibición al 50 % de la proliferación celular) se calcularon a partir de esto.

- 20 Se investigaron las sustancias en las líneas celulares de la Tabla 1 que representan a modo de ejemplo las indicaciones especificadas:

Tabla 1

| Línea celular | Fuente | Indicación |
|---------------|--------|------------------------------|
| MOLM-13 | DSMZ | Leucemia mieloide aguda |
| MV4-11 | ATCC | Leucemia mieloide aguda |
| B16F10 | ATCC | Melanoma (BRAF tipo natural) |
| LOX IMVI | NCI-60 | Melanoma (BRAF mutado) |
| MOLP-8 | DSMZ | Mieloma múltiple |
| KMS-12-PE | DSMZ | Mieloma múltiple |
| LAPC-4 | ATCC | Cáncer de próstata |
| MDA-MB-231 | DSMZ | Carcinoma de mama |
| Caov-3 | ATCC | Carcinoma de ovario |

2. Resultados:

25 **2.1 Ensayo de unión**

La Tabla 2 muestra los resultados del ensayo de unión de BRD4 (BD1).

Tabla 2

| Ejemplo | CI ₅₀ (BRD4) (µmol/l) |
|---------|----------------------------------|
| 1 | 0,19 |
| 1.1 | 0,06 |
| 1.2 | 2,50 |
| 2 | 0,08 |
| 2.1 | 0,25 |
| 2.2 | 0,06 |
| 3 | 0,05 |
| 4 | 0,08 |
| 4.1 | 0,78 |
| 4.2 | 0,06 |
| 5 | 0,03 |

| Ejemplo | CI ₅₀ (BRD4) (µmol/l) |
|---------|----------------------------------|
| 134.1 | 0,03 |
| 135 | 0,05 |
| 135.1 | 0,04 |
| 136 | 0,02 |
| 137 | 0,06 |
| 138 | 0,03 |
| 138.1 | 0,04 |
| 139 | 0,04 |
| 140 | 0,06 |
| 141 | 0,07 |
| 142 | 0,10 |

(continuación)

| Ejemplo | CI ₅₀ (BRD4) (µmol/l) |
|---------|----------------------------------|
| 6 | 0,91 |
| 7 | 0,03 |
| 7.1 | 3,19 |
| 7.2 | 0,03 |
| 8 | 0,09 |
| 9 | 0,12 |
| 10 | 0,16 |
| 11 | 0,31 |
| 11.1 | 0,08 |
| 11.2 | 2,51 |
| 12 | 0,54 |
| 13 | 0,21 |
| 14 | 0,59 |
| 15 | 0,87 |
| 15.1 | 0,45 |
| 16 | 0,05 |
| 17 | 0,04 |
| 18 | 0,16 |
| 19 | 0,04 |
| 20 | 0,07 |
| 21 | 0,13 |
| 22 | 0,03 |
| 23 | 0,09 |
| 24 | 0,25 |
| 25 | 0,16 |
| 26 | 0,04 |
| 27 | 0,03 |
| 28 | 0,01 |
| 29 | 0,13 |
| 30 | 0,23 |
| 31 | 0,18 |
| 32 | 0,38 |
| 33 | 0,77 |
| 34 | 0,05 |
| 34.1 | 0,04 |
| 35 | 0,22 |
| 36 | 0,26 |
| 37 | 0,12 |
| 38 | 0,12 |
| 39 | 0,08 |
| 40 | 0,28 |
| 40.1 | 0,12 |
| 41 | 0,26 |
| 42 | 0,20 |
| 43 | 0,30 |
| 43.1 | 0,17 |
| 43.2 | 4,52 |
| 44 | 0,05 |

| Ejemplo | CI ₅₀ (BRD4) (µmol/l) |
|-----------------------------|----------------------------------|
| 143 | 0,17 |
| 144 | 0,19 |
| 145 | 0,11 |
| 146 | 0,47 |
| 147 | 0,03 |
| 147.1 | 0,03 |
| 148 | 0,04 |
| 148.1 | 0,03 |
| 149 | 1,62 |
| 150 | 0,08 |
| 150.1 | 0,11 |
| 150.2 | 12,300 |
| 151 | 0,02 |
| 152 | 0,07 |
| 153 | 0,11 |
| 154 | 0,17 |
| 155 | 0,04 |
| 156 | 0,23 |
| 156.1 | 0,33 |
| 156.2 | 2,24 |
| 157 | 0,21 |
| 157.1 | 0,13 |
| 157.2 | 0,47 |
| 158 | 0,06 |
| 160 | 0,26 |
| 161 | 0,11 |
| 162 | 0,13 |
| 162.1 | 0,10 |
| 162.2 | 0,56 |
| 163 | 0,06 |
| 163.1 | 8,94 |
| 163.2 | 0,03 |
| 164 | 0,06 |
| 164.1 (Ejemplo comparativo) | >20,0 |
| 164.2 | 0,06 |
| 165 | 0,13 |
| 166 | 0,27 |
| 167 | 0,31 |
| 168 | 0,11 |
| 169 | 0,03 |
| 170 | 0,07 |
| 171 | 0,12 |
| 172 | 0,13 |
| 173 | 0,18 |
| 174 | 0,25 |
| 175 | 0,19 |
| 176 | 0,04 |
| 176.1 | 0,73 |

(continuación)

| Ejemplo | CI ₅₀ (BRD4) (µmol/l) |
|---------|----------------------------------|
| 45 | 0,04 |
| 45.1 | 0,07 |
| 46 | 0,03 |
| 46.1 | 0,96 |
| 46.2 | 1,16 |
| 47 | 0,11 |
| 48 | 0,11 |
| 49 | 0,04 |
| 49.1 | 0,02 |
| 50 | 0,15 |
| 50.1 | 0,11 |
| 50.2 | 18,90 |
| 51 | 0,03 |
| 51.1 | 1,86 |
| 51.2 | 0,03 |
| 52 | 0,05 |
| 53 | 0,04 |
| 54 | 0,05 |
| 55 | 0,12 |
| 56 | 0,18 |
| 57 | 0,09 |
| 58 | 0,25 |
| 59 | 0,07 |
| 60 | 0,08 |
| 61 | 0,57 |
| 62 | 0,06 |
| 63 | 0,17 |
| 64 | 0,11 |
| 65 | 0,10 |
| 66 | 0,07 |
| 67 | 0,04 |
| 68 | 0,07 |
| 69 | 0,13 |
| 70 | 0,04 |
| 71 | 0,04 |
| 72 | 0,21 |
| 73 | 0,03 |
| 74 | 0,08 |
| 75 | 0,13 |
| 76 | 0,05 |
| 77 | 0,04 |
| 78 | 0,04 |
| 79 | 0,05 |
| 80 | 0,05 |
| 81 | 0,05 |
| 82 | 0,08 |
| 83 | 0,03 |
| 84 | 0,06 |
| 85 | 0,29 |
| 86 | 0,39 |
| 87 | 0,11 |

| Ejemplo | CI ₅₀ (BRD4) (µmol/l) |
|---------|----------------------------------|
| 176.2 | 0,04 |
| 177 | 0,07 |
| 178 | 0,07 |
| 179 | 0,07 |
| 179.1 | 3,77 |
| 179.2 | 0,04 |
| 180 | 0,07 |
| 180.1 | 0,39 |
| 180.2 | 0,06 |
| 181 | 0,07 |
| 182 | 0,05 |
| 183 | 0,04 |
| 184 | 0,06 |
| 185 | 0,07 |
| 185.1 | 1,49 |
| 185.2 | 0,03 |
| 186 | 0,13 |
| 187 | 0,08 |
| 188 | 0,05 |
| 188.1 | 0,27 |
| 188.2 | 0,03 |
| 189 | 0,06 |
| 189.1 | 0,04 |
| 189.2 | 17,40 |
| 190 | 0,09 |
| 190.1 | 0,03 |
| 191 | 0,07 |
| 192 | 0,09 |
| 193 | 0,09 |
| 194 | 0,48 |
| 195 | 0,69 |
| 196 | 0,09 |
| 197 | 0,08 |
| 198 | 5,30 |
| 199 | 1,02 |
| 200 | 0,50 |
| 201 | 1,37 |
| 201.1 | 0,71 |
| 202 | 1,23 |
| 202.1 | 0,64 |
| 202.2 | 6,54 |
| 203 | 0,84 |
| 203.1 | 0,26 |
| 203.2 | 11,20 |
| 204 | 1,22 |
| 205 | 1,08 |
| 206 | 0,93 |
| 207 | 1,22 |
| 208 | 1,10 |
| 209 | 0,37 |
| 210 | 0,25 |

(continuación)

| Ejemplo | CI ₅₀ (BRD4) (µmol/l) |
|---------|----------------------------------|
| 88 | 0,29 |
| 89 | 0,14 |
| 90 | 0,07 |
| 91 | 0,34 |
| 92 | 0,18 |
| 93 | 0,12 |
| 94 | 0,04 |
| 95 | 0,63 |
| 96 | 0,04 |
| 97 | 0,05 |
| 98 | 0,03 |
| 99 | 0,03 |
| 100 | 0,11 |
| 101 | 0,06 |
| 102 | 0,09 |
| 103 | 0,04 |
| 104 | 0,03 |
| 105 | 0,08 |
| 106 | 0,09 |
| 107 | 0,26 |
| 108 | 0,06 |
| 109 | 0,05 |
| 110 | 0,06 |
| 111 | 0,08 |
| 112 | 0,08 |
| 113 | 0,04 |
| 114 | 0,04 |
| 115 | 0,05 |
| 116 | 0,07 |
| 117 | 0,05 |
| 118 | 0,07 |
| 119 | 0,09 |
| 120 | 0,19 |
| 121 | 0,04 |
| 122 | 0,06 |
| 123 | 0,05 |
| 124 | 0,09 |
| 125 | 0,07 |
| 126 | 0,09 |
| 127 | 0,08 |
| 127.1 | 0,05 |
| 127.2 | 8,80 |
| 128 | 0,03 |
| 128.1 | 3,98 |
| 128.2 | 0,02 |
| 129 | 0,05 |
| 129.1 | 6,62 |
| 129.2 | 0,02 |
| 130 | 0,03 |
| 130.1 | 0,02 |
| 130.2 | 9,87 |

| Ejemplo | CI ₅₀ (BRD4) (µmol/l) |
|---------|----------------------------------|
| 211 | 0,30 |
| 212 | 0,31 |
| 213 | 0,36 |
| 214 | 1,23 |
| 215 | 0,38 |
| 216 | 0,52 |
| 217 | 1,73 |
| 218 | 0,88 |
| 219 | 0,37 |
| 220 | 0,49 |
| 221 | 1,98 |
| 222 | 0,96 |
| 223 | 0,32 |
| 224 | 7,69 |
| 225 | 1,72 |
| 226 | 8,76 |
| 227 | 6,28 |
| 228 | 1,69 |
| 229 | 0,07 |
| 230 | 0,24 |
| 230.1 | 0,33 |
| 231 | 3,37 |
| 232 | 2,84 |
| 233 | 3,45 |
| 234 | 3,83 |
| 235 | 5,02 |
| 236 | 2,20 |
| 237 | 1,07 |
| 238 | 0,13 |
| 239 | 11,40 |
| 240 | 4,50 |
| 241 | 2,56 |
| 242 | 2,69 |
| 243 | 0,32 |
| 244 | 0,03 |
| 245 | 0,62 |
| 245.1 | 0,39 |
| 246 | 0,33 |
| 247 | 0,19 |
| 248 | 0,19 |
| 249 | 0,03 |
| 249.1 | 0,02 |
| 249.2 | 2,34 |
| 250 | 0,04 |
| 250.1 | 9,89 |
| 250.2 | 0,02 |
| 251 | 0,03 |
| 252 | 5,29 |
| 253 | 0,04 |
| 254 | 0,11 |
| 255 | 0,24 |

(continuación)

| Ejemplo | CI ₅₀ (BRD4) (μmol/l) |
|---------|----------------------------------|
| 131 | 0,05 |
| 131.1 | 0,07 |
| 132 | 0,03 |
| 132.1 | 4,08 |
| 132.2 | 0,02 |
| 133 | 0,05 |
| 134 | 0,05 |
| | |

| Ejemplo | CI ₅₀ (BRD4) (μmol/l) |
|---------|----------------------------------|
| 256 | 0,61 |
| 257 | 2,00 |
| 258 | 0,19 |
| 259 | 0,52 |
| 260 | 6,49 |
| 261 | 1,49 |
| 261.1 | 1,22 |

2.2 Ensayos celulares

Las Tablas 3A y 3B muestran los resultados de distintos ensayos de proliferación celular. Las indicaciones correspondientes a las respectivas líneas celulares pueden extraerse de la Tabla 1.

5

Tabla 3A

| Ejemplo | CI ₅₀ de MOLM-13 (μmol/l) | CI ₅₀ de MV4-11 (μmol/l) | CI ₅₀ de B16F10 (μmol/l) | CI ₅₀ de LOX IMVI (μmol/l) | CI ₅₀ de MOLP-8 (μmol/l) | CI ₅₀ de KMS-12-PE (μmol/l) |
|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--|
| 1 | 1,26 | | 0,69 | | | |
| 1.1 | 0,39 | | 0,39 | | 0,51 | |
| 1.2 | >10 | | >10 | | | |
| 2 | 0,17 | 0,11 | 0,18 | 0,43 | 0,12 | 0,09 |
| 2.1 | 1,51 | | 1,05 | | | |
| 2.2 | 0,13 | 0,10 | 0,11 | 0,33 | 0,12 | 0,11 |
| 3 | 0,24 | 0,26 | 0,11 | 0,95 | 0,28 | 0,23 |
| 4 | 0,19 | 0,12 | 0,11 | 0,45 | 0,17 | 0,11 |
| 4.1 | 2,94 | | | | | |
| 4.2 | 0,18 | | 0,08 | | | |
| 5 | 0,82 | | 0,69 | | | |
| 7 | 0,20 | 0,17 | 0,14 | 0,57 | 0,12 | 0,09 |
| 7.1 | >10 | | | | | |
| 7.2 | 0,10 | 0,06 | | 0,19 | 0,05 | 0,05 |
| 8 | 0,38 | | 0,19 | | | |
| 9 | 0,65 | | 0,54 | | | |
| 10 | 0,31 | | 0,27 | | | |
| 11 | 1,91 | | 1,12 | | | |
| 11.1 | 0,57 | | | | | |
| 11.2 | 7,74 | | | | | |
| 12 | 1,61 | | 1,32 | | | |
| 13 | 1,44 | | 0,92 | | | |
| 14 | 3,07 | | 2,63 | | | |
| 15 | 3,45 | | | | | |
| 15.1 | 3,05 | | | | | |
| 16 | 0,22 | 0,27 | | 0,64 | 0,29 | 0,25 |
| 17 | 0,17 | 0,13 | | 0,30 | 0,11 | 0,11 |
| 18 | 0,25 | 0,30 | | 0,76 | 0,34 | 0,35 |
| 19 | 0,17 | 0,27 | | 0,65 | 0,27 | 0,27 |
| 20 | 0,19 | 0,14 | | 0,33 | 0,12 | 0,11 |
| 21 | 0,56 | | | | | |
| 22 | 0,08 | 0,88 | 0,10 | 0,24 | 0,09 | 0,11 |
| 23 | 0,27 | | | | | |

(continuación)

| Ejemplo | CI ₅₀ de MOLM-13 (μmol/l) | CI ₅₀ de MV4-11 (μmol/l) | CI ₅₀ de B16F10 (μmol/l) | CI ₅₀ de LOX IMVI (μmol/l) | CI ₅₀ de MOLP-8 (μmol/l) | CI ₅₀ de KMS-12-PE (μmol/l) |
|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--|
| 24 | 1,17 | | | | | |
| 25 | 0,74 | | | | | |
| 26 | 0,43 | | | | | |
| 27 | 0,63 | | | | | |
| 28 | 0,04 | 0,03 | | 0,04 | 0,02 | 0,03 |
| 29 | 0,36 | | | | | |
| 30 | 0,79 | | | | | |
| 31 | 0,27 | | | | | |
| 32 | 1,18 | | | | | |
| 33 | 3,31 | | | | | |
| 34 | 0,35 | | | | | |
| 34.1 | 0,24 | 0,12 | | 0,44 | 0,08 | 0,08 |
| 35 | 1,47 | | | | | |
| 36 | 1,16 | | | | | |
| 37 | 1,13 | | | | | |
| 38 | 0,73 | | | | | |
| 39 | 0,70 | | | | | |
| 40 | 1,47 | | | | | |
| 40.1 | 0,96 | 0,76 | 0,79 | 0,33 | 0,59 | 0,08 |
| 41 | 1,35 | | | | | |
| 42 | 1,29 | | | | | |
| 43 | 0,84 | | | | | |
| 43.1 | 0,81 | | | | | |
| 43.2 | 9,85 | | | | | |
| 44 | 0,21 | | | | | |
| 45 | 0,23 | 0,14 | | 0,35 | 0,13 | 0,13 |
| 45.1 | 0,22 | | | | | |
| 46 | 0,19 | 0,11 | | 0,37 | 0,16 | 0,12 |
| 46.1 | 5,14 | | | | | |
| 46.2 | >10 | | | | 9,47 | |
| 47 | 0,53 | | | | | |
| 48 | 0,19 | 0,22 | | 0,65 | 0,25 | 0,26 |
| 49 | 0,42 | | | | | |
| 49.1 | 0,23 | | | | | |
| 50 | 0,56 | | | | | |
| 50.1 | 0,37 | | | | | |
| 51 | 0,21 | 0,12 | | 0,35 | 0,12 | 0,09 |
| 51.1 | >10 | | | | | |
| 51.2 | 0,11 | 0,05 | | 0,17 | 0,05 | 0,04 |
| 52 | 0,24 | 0,14 | | 0,45 | 0,15 | 0,13 |
| 53 | 0,35 | | | | | |
| 54 | 0,44 | | | | | |
| 55 | 0,90 | | | | | |
| 56 | 0,90 | | | | | |
| 57 | 0,79 | | | | | |
| 58 | 0,99 | | | | | |

(continuación)

| Ejemplo | CI ₅₀ de MOLM-13 (μmol/l) | CI ₅₀ de MV4-11 (μmol/l) | CI ₅₀ de B16F10 (μmol/l) | CI ₅₀ de LOX IMVI (μmol/l) | CI ₅₀ de MOLP-8 (μmol/l) | CI ₅₀ de KMS-12-PE (μmol/l) |
|---------|---|--|--|--|--|---|
| 59 | 0,62 | | | | | |
| 60 | 0,48 | | | | | |
| 61 | 2,11 | | | | | |
| 62 | 0,65 | | | | | |
| 63 | 0,77 | | | | | |
| 64 | 0,88 | | | | | |
| 65 | 0,63 | | | | | |
| 66 | 0,63 | | | | | |
| 67 | 0,47 | | | | | |
| 68 | 1,17 | | | | | |
| 69 | 1,21 | | | | | |
| 70 | 0,30 | | | | | |
| 71 | 0,25 | 0,05 | | 0,15 | 0,09 | 0,08 |
| 72 | 0,66 | | | | | |
| 73 | 0,30 | | | | | |
| 74 | 0,55 | | | | | |
| 75 | 0,66 | | | | | |
| 76 | 0,75 | | | | | |
| 77 | 0,49 | | | | | |
| 78 | 0,37 | | | | | |
| 79 | 0,46 | | | | | |
| 80 | 0,56 | | | | | |
| 81 | 0,30 | | | | | |
| 82 | 0,55 | | | | | |
| 83 | 0,45 | | | | | |
| 84 | 0,34 | | | | | |
| 85 | 1,08 | | | | | |
| 86 | 1,43 | | | | | |
| 87 | 0,56 | | | | | |
| 88 | 0,67 | | | | | |
| 89 | 0,38 | | | | | |
| 90 | 0,46 | | | | | |
| 91 | 0,55 | | | | | |
| 92 | 0,85 | | | | | |
| 93 | 0,46 | | | | | |
| 94 | 0,38 | | | | | |
| 95 | 2,76 | | | | | |
| 96 | 0,25 | 0,07 | | 0,22 | 0,09 | 0,07 |
| 97 | 0,45 | | | | | |
| 98 | 0,27 | | | | | |
| 99 | 0,27 | | | | | |
| 100 | 0,53 | | | | | |
| 101 | 0,65 | | | | | |
| 102 | 0,96 | | | | | |
| 103 | 0,35 | | | | | |
| 104 | 0,26 | | | | | |
| 105 | 0,67 | | | | | |

(continuación)

| Ejemplo | Cl ₅₀ de MOLM-13 (μmol/l) | Cl ₅₀ de MV4-11 (μmol/l) | Cl ₅₀ de B16F10 (μmol/l) | Cl ₅₀ de LOX IMVI (μmol/l) | Cl ₅₀ de MOLP-8 (μmol/l) | Cl ₅₀ de KMS-12-PE (μmol/l) |
|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--|
| 106 | 2,55 | | | | | |
| 107 | 0,63 | | | | | |
| 108 | 1,56 | | | | | |
| 109 | 1,16 | | | | | |
| 110 | 0,36 | | | | | |
| 111 | 0,81 | | | | | |
| 112 | 0,63 | | | | | |
| 113 | 1,42 | | | | | |
| 114 | 0,30 | | | | | |
| 115 | 0,46 | | | | | |
| 116 | 0,49 | | | | | |
| 117 | 0,38 | | | | | |
| 118 | 0,50 | | | | | |
| 119 | 0,41 | | | | | |
| 120 | 0,80 | | | | | |
| 121 | 0,27 | | | | | |
| 122 | 0,66 | | | | | |
| 123 | 0,63 | | | | | |
| 124 | 1,07 | | | | | |
| 125 | 1,16 | | | | | |
| 126 | 0,74 | | | | | |
| 127 | 0,18 | 0,12 | | 0,25 | 0,09 | 0,09 |
| 127.1 | 0,11 | 0,07 | 0,10 | 0,29 | 0,06 | 0,09 |
| 127.2 | >10 | | | | | |
| 128 | 0,23 | | | 0,39 | 0,10 | 0,10 |
| 128.1 | >10 | | | | | |
| 128.2 | 0,15 | 0,07 | | 0,19 | 0,05 | 0,05 |
| 129 | 0,22 | 0,18 | | 0,58 | 0,15 | 0,12 |
| 129.1 | >10 | | | | | |
| 129.2 | 0,15 | | | | 0,08 | |
| 130 | 0,17 | | | | | |
| 130.1 | 0,07 | 0,05 | 0,10 | 0,19 | 0,05 | 0,07 |
| 131 | 0,11 | 0,04 | | 0,07 | 0,03 | 0,03 |
| 131.1 | 0,11 | | 0,06 | | | |
| 132 | 0,20 | 0,13 | | 0,42 | 0,12 | 0,11 |
| 132.1 | 7,56 | | | | | |
| 132.2 | 0,23 | | | | | |
| 133 | 0,18 | 0,08 | | 0,17 | 0,07 | 0,08 |
| 134 | 0,36 | | | | | |
| 134.1 | 0,08 | | | | | |
| 135 | 0,20 | 0,12 | | 0,36 | 0,13 | 0,12 |
| 135.1 | 0,15 | | 0,08 | | | |
| 136 | 0,20 | | | | | |
| 137 | 0,49 | | | | | |
| 138 | 0,28 | | | | | |
| 138.1 | 0,18 | | | | | |
| 139 | 0,21 | 0,13 | | 0,38 | 0,13 | 0,11 |

(continuación)

| Ejemplo | CI ₅₀ de MOLM-13 (μmol/l) | CI ₅₀ de MV4-11 (μmol/l) | CI ₅₀ de B16F10 (μmol/l) | CI ₅₀ de LOX IMVI (μmol/l) | CI ₅₀ de MOLP-8 (μmol/l) | CI ₅₀ de KMS-12-PE (μmol/l) |
|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--|
| 140 | 0,47 | | | | | |
| 141 | 0,55 | | | | | |
| 142 | 0,68 | | | | | |
| 143 | 0,84 | | | | | |
| 144 | 0,96 | | | | | |
| 145 | 0,83 | | | | | |
| 146 | 1,15 | | | | | |
| 147 | 0,07 | 0,05 | | 0,18 | 0,08 | 0,06 |
| 147.1 | 0,06 | 0,02 | | 0,51 | 0,02 | 0,03 |
| 148 | 0,08 | 0,07 | | 0,25 | 0,09 | 0,08 |
| 148.1 | 0,08 | 0,05 | | 0,09 | 0,05 | 0,05 |
| 149 | 3,00 | | | | | |
| 150 | 0,48 | | | | | |
| 150.1 | 0,23 | 0,13 | | 0,34 | 0,23 | 0,18 |
| 150.2 | 9,87 | | | | | |
| 151 | 1,31 | | | | | |
| 152 | 0,43 | | | | | |
| 153 | 0,48 | | | | | |
| 154 | 2,08 | | | | | |
| 155 | 0,38 | | | | | |
| 156 | 0,79 | | | | | |
| 156.1 | 0,56 | | | | | |
| 156.2 | >10 | | | | | |
| 157 | 0,09 | 0,19 | | 0,58 | 0,12 | 0,24 |
| 157.1 | 0,12 | | | | | |
| 157.2 | 2,19 | | | | | |
| 158 | 0,43 | | | | | |
| 160 | 0,40 | | | | | |
| 161 | 0,28 | | | | | |
| 162 | 0,38 | | | | | |
| 162.1 | 0,21 | | | | | |
| 162.2 | 1,68 | | | | | |
| 163 | 0,21 | | | | | |
| 163.1 | 7,08 | | | | | |
| 163.2 | 0,26 | | | | | |
| 164 | 0,58 | | | | | |
| 164.2 | 0,42 | | | | | |
| 165 | 0,88 | | | | | |
| 166 | 0,67 | | | | | |
| 167 | 3,24 | | | | 2,95 | |
| 168 | 0,39 | 0,22 | | | | |
| 169 | 0,24 | | | 0,41 | 0,12 | 0,12 |
| 170 | 0,52 | | | | | |
| 171 | 1,91 | | | | | |
| 172 | 1,91 | | | | | |
| 173 | 1,21 | | | | | |
| 174 | 2,34 | | | | 2,03 | |

(continuación)

| Ejemplo | CI ₅₀ de MOLM-13 (μmol/l) | CI ₅₀ de MV4-11 (μmol/l) | CI ₅₀ de B16F10 (μmol/l) | CI ₅₀ de LOX IMVI (μmol/l) | CI ₅₀ de MOLP-8 (μmol/l) | CI ₅₀ de KMS-12-PE (μmol/l) |
|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--|
| 175 | 0,44 | | | | | |
| 176 | 0,52 | | | | | |
| 176.1 | 2,19 | | | | | |
| 176.2 | 0,25 | | | | | |
| 177 | 0,49 | | | | | |
| 178 | 0,18 | | | | | |
| 179 | 0,29 | | | | | |
| 179.2 | 0,08 | | | | | |
| 180 | 0,37 | | | | | |
| 180.1 | 2,70 | | | | | |
| 180.2 | 0,05 | | | | | |
| 181 | 0,30 | | 0,17 | | | |
| 182 | 0,40 | | | | | |
| 184 | 0,30 | | 0,13 | | | |
| 185 | 0,28 | | 0,16 | | | |
| 185.2 | 0,10 | | | | | |
| 186 | 0,33 | | 0,24 | | | |
| 187 | 0,33 | | 0,17 | | | |
| 188 | 0,20 | | 0,10 | | | |
| 188.1 | 1,13 | | | | | |
| 188.2 | 0,07 | | | | | |
| 189 | 0,44 | | 0,21 | | | |
| 189.1 | 0,21 | | 0,10 | | 0,08 | |
| 190 | 0,08 | | | | | |
| 191 | 0,17 | | | | | |
| 192 | 0,27 | | | | | |
| 193 | 0,11 | | | | | |
| 200 | 0,18 | | | | | |
| 201.1 | 1,99 | | | | | |
| 202.1 | 0,58 | | | | | |
| 203 | 3,31 | | | | | |
| 203.1 | 1,27 | | | | | |
| 209 | 0,19 | | | | | |
| 210 | 0,17 | | | | | |
| 212 | 0,82 | | | | | |
| 213 | 0,86 | | | | | |
| 215 | 2,27 | | | | | |
| 216 | 1,03 | | | | | |
| 218 | 0,30 | | | | | |
| 219 | 0,57 | | | | | |
| 220 | 2,40 | | | | | |
| 222 | 2,12 | | | | | |
| 229 | 0,14 | | | | | |
| 230 | 0,23 | | | | | |
| 243 | 0,34 | | | | | |
| 245 | 0,86 | | | | | |
| 246 | 2,06 | | | | | |

(continuación)

| Ejemplo | Cl ₅₀ de MOLM-13 (μmol/l) | Cl ₅₀ de MV4-11 (μmol/l) | Cl ₅₀ de B16F10 (μmol/l) | Cl ₅₀ de LOX IMVI (μmol/l) | Cl ₅₀ de MOLP-8 (μmol/l) | Cl ₅₀ de KMS-12-PE (μmol/l) |
|---------|--------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--|
| 247 | 0,57 | | | | | |
| 248 | 0,14 | | | | | |
| 249.1 | 0,06 | | | | | |
| 250 | 0,14 | | 0,10 | | | |
| 250.2 | 0,05 | | 0,04 | | | |
| 251 | 0,10 | | | | | |
| 253 | 0,06 | | | | | |
| 254 | 0,17 | | | | | |

Tabla 3B

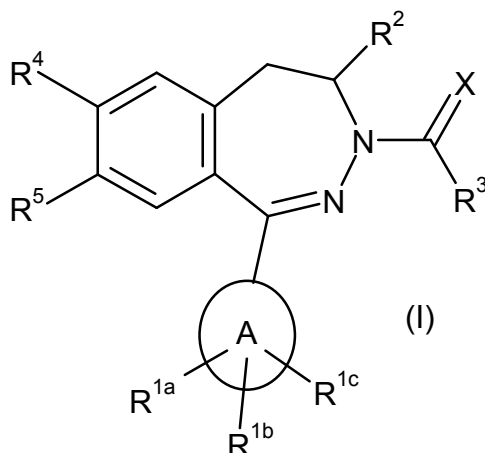
| Ejemplo | Cl ₅₀ de LAPC-4 (μmol/l) | Cl ₅₀ de MDA-MB-231 (μmol/l) | Cl ₅₀ de Caov-3 (μmol/l) |
|---------|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| 1 | 0,60 | 0,90 | |
| 1.1 | 0,60 | 0,53 | |
| 1.2 | 5,17 | 10,00 | |
| 2 | 0,24 | 0,31 | 0,31 |
| 2.1 | 0,71 | 1,39 | |
| 2.2 | 0,09 | 0,20 | 0,25 |
| 3 | 0,11 | 0,21 | 0,55 |
| 4 | 0,09 | 0,17 | 0,32 |
| 5 | 0,27 | 1,35 | |
| 7 | 0,09 | 0,25 | 0,40 |
| 8 | 0,18 | 0,28 | |
| 9 | 0,43 | 0,73 | |
| 10 | 0,12 | 0,26 | |
| 11 | 0,45 | 2,58 | |
| 11.1 | 0,31 | 1,11 | |
| 11.2 | | 10,00 | |
| 12 | 0,87 | 1,85 | |
| 13 | 0,90 | 1,30 | |
| 14 | 1,65 | 3,64 | |
| 15 | | 6,23 | |
| 16 | 0,11 | 0,47 | 0,37 |
| 17 | 0,10 | 0,21 | 0,22 |
| 18 | | 0,28 | 0,48 |
| 19 | 0,11 | | 0,41 |
| 20 | 0,12 | 0,22 | 0,24 |
| 21 | | | |
| 22 | 0,06 | 0,15 | 0,11 |
| 23 | 0,19 | | |
| 26 | 0,13 | | |
| 27 | 0,18 | | |
| 28 | 0,02 | | 0,04 |
| 34.1 | | | 0,31 |
| 40.1 | 0,29 | 1,28 | |
| 45 | | | 0,24 |
| 46 | | | 0,28 |

(continuación)

| Ejemplo | CI₅₀ de LAPC-4 ($\mu\text{mol/l}$) | CI₅₀ de MDA-MB-231 ($\mu\text{mol/l}$) | CI₅₀ de Caov-3 ($\mu\text{mol/l}$) |
|----------------|---|---|---|
| 48 | | | 0,47 |
| 51 | | | 0,28 |
| 51.2 | | | 0,13 |
| 52 | | | 0,35 |
| 71 | | | 0,15 |
| 96 | | | 0,17 |
| 127 | | | 0,24 |
| 127.1 | 0,04 | 0,13 | 0,17 |
| 128 | | | 0,32 |
| 128.2 | | | 0,16 |
| 129 | | | 0,42 |
| 130.1 | 0,05 | 0,14 | 0,003 |
| 131 | | | 0,05 |
| 132 | | | 0,32 |
| 133 | | | 0,18 |
| 135 | | | 0,30 |
| 139 | | | 0,31 |
| 147 | | | 0,18 |
| 147.1 | | | 0,08 |
| 148 | | | 0,30 |
| 148.1 | | | 0,13 |
| 150.1 | | | 0,34 |
| 157 | | | 0,42 |
| 169 | | | 0,37 |

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula general I



en la que

- 5 X representa un átomo de oxígeno o de azufre, y
 A representa un anillo de heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo o representa un anillo de fenilo, y
 R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo,
 o
 10 representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil
 C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alcoxi C₁-C₆,
 hidroxil-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-
 C₆-carbonilo,
 o
 15 representa un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido
 una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxil, amino, oxo, carboxil, alquilo
 C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆,
 alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, halofenilo, fenil-
 alquilo C₁-C₆, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹
 20 o
 representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido
 una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxil, amino, ciano, nitro, carboxil, alquilo C₁-C₆,
 alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆,
 halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -
 25 S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y/o con un resto
 heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y/o con un resto fenilo, que a su vez puede estar sustituido
 dado el caso una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃,
 o
 30 representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o
 diferente, con halógeno, amino, hidroxil, ciano, nitro, carboxil, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-
 C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, alquil C₁-
 C₃-sulfonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil
 C₃-C₆-aminosulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto
 35 heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de
 anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con
 halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃, y
 R^{1b} y R^{1c} representan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxil, ciano, nitro y/o representan un
 resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-
 C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y
 40 R² representa un resto alquilo C₁-C₃ o trifluorometilo o cicloalquilo C₃ o C₄, y
 R³ representa ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino, y
 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxil, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor,
 cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-
 45 aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
 o
 representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-
 aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de

manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,

o
representan cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,

o
representan heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,

o
representan heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo,

o
representan fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo, y

R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃ o fluoropiridilo, y

R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar fenilo, heteroarilo y heterociclilo dado el caso sustituidos una o dos veces con halógeno, alcoxi C₁-C₃ o alquilo C₁-C₃, y

R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₄,

así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales, con la condición de que

si A representa un anillo de fenilo y R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, o representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,

R^{1a} no representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, *N*-(heterociclil)-alquilo C₁-C₆, *N*-(heterociclil)-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo, y

no comprendiendo la condición aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o bromo y R⁵ representa alcoxi C₁-C₆ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno y R^{1a} representa halógeno,

y tampoco aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa alcoxi C₁-C₆ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto heterociclilo monocíclico con 3 a 8 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃, y R^{1a} representa halógeno.

2. Compuestos de fórmula general (I) según la reivindicación 1, en la que

X representa un átomo de oxígeno, y

A representa un anillo de fenilo o piridilo, y

R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o

representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil

C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, *N*-(heterociclil)-alquilo C₁-C₆, *N*-(heterociclil)-alcoxi C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo,

o

5 representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxil, amino, oxo, carboxil, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₆, piridinilo, -NR⁶C(=O)R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

o

15 representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxil, amino, ciano, nitro, carboxil, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo y/o con un resto fenilo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃,

o

20 representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, ciano, nitro, carboxil, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, alquilo C₁-C₃ y/o alcoxi C₁-C₃, y

25 R^{1b} y R^{1c} representan, independientemente entre sí, hidrógeno, halógeno, hidroxil, ciano, nitro o representan un resto alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y

30 R² representa metilo, etilo o isopropilo, y
R³ representa ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, amino, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino, y
R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxil, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,

35 o
representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, carboxil, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,

o

45 representan un resto cicloalquilo C₃-C₁₀ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, carboxil, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

o

50 representan heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, ciano, nitro, carboxil, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

o

55 representan heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, ciano, oxo, carboxil, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

60 o

representan un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxil, ciano, nitro, carboxil, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo, alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, hidroxil-alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₁₀ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y

65 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, di-alquil C₁-C₃-amino-

alquilo C₁-C₃ o fluoropiridilo, y

R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, heterociclilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y

R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₄,

- 5 así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales,
- con la condición de que si A representa un anillo de fenilo y R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, o representan alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxilo, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆-alquilo C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, amino-alquilo C₁-C₆, heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
- 15 R^{1a} no representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxilo, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-amino-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alquilo C₁-C₆, N-(heterociclil)-alcoxi C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alcoxi C₁-C₆, halo-alquilo C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-carbonilo o alcoxi C₁-C₆-carbonilo, y
- 20 no comprendiendo la condición aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o bromo y R⁵ representa alcoxi C₁-C₆ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno y R^{1a} representa halógeno, y tampoco aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa alcoxi C₁-C₆ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃, y R^{1a} representa halógeno.

3. Compuestos de fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 y 2, en la que

- 30 X representa un átomo de oxígeno, y
A representa un anillo de fenilo o piridilo, y
R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxilo, amino o aminosulfonilo, o
representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₃-amino, alquil C₁-C₃-carbonilamino, alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo o alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
- 35 o
representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, oxo, carboxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₃, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- 40 o
representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y/o con un resto fenilo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo y/o metoxi,
- 50 o
representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo y/o metoxi, y
- 55 R^{1b} representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro o representa un resto alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃ o fluoro-alcoxi C₁-C₃, y
R^{1c} representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o ciano, y
R² representa metilo, etilo o isopropilo, y
R³ representa ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino, y
- 60

R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,

o

5 representan alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,

10 o

representan un resto cicloalquilo C₃-C₇ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

15 o

representan heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

20 o

representan heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

25 o

representan un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y

30

R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃ o fluoropiridilo, y

35

R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ o heterociclilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y
R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₄,

así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales,

40

con la condición de que

si A representa un anillo de fenilo y R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, o representan alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃, R^{1a} no representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₃-amino, alquil C₁-C₃-carbonilamino, alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo o alcoxi C₁-C₄-carbonilo, y

45

50

no comprendiendo la condición aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno, flúor, cloro o bromo y R⁵ representa alcoxi C₁-C₃ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno y R^{1a} representa halógeno,

55

y tampoco aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa alcoxi C₁-C₃ que está sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃, y R^{1a} representa halógeno.

60

4. Compuestos de fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 3, en la que

X representa un átomo de oxígeno, y

A representa un anillo de fenilo o piridilo, y

R^{1a} representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar

- 5 sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxilo, amino, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, halofenilo, fenil-alquilo C₁-C₃, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
- 10 representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y/o con un resto fenilo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo y/o metoxi,
- o
- 15 representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo o metoxi, y
- 20 R^{1b} representa hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, nitro o representa un resto alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃ o fluoro-alcoxi C₁-C₃, y
- 25 R^{1c} representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o ciano, y
- R² representa metilo, etilo o isopropilo, y
- R³ representa ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino, y
- R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, aminocarbonilo, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo,
- 30 o
- representan alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino que pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, pudiendo estar los restos heterociclilo y heteroarilo monocíclicos mencionados a su vez
- 35 dado el caso sustituidos una vez con alquilo C₁-C₃,
- o
- representan un resto cicloalquilo C₃-C₇ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- 40 o
- representan heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- 45 o
- representan heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, oxo, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- 50 o
- representan un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, alquil C₁-C₃-amino, amino-alquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, fluoro-alcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y
- 55 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃ o fluoropiridilo, y
- 60 R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈ o heterociclilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y
- R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₄,
- 65 así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

5. Compuestos de fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 3, en la que

X representa un átomo de oxígeno, y

A representa un anillo de fenilo o piridilo, y

R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o

5 representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₃-amino, alquil C₁-C₃-carbonilamino, alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo o alcoxi C₁-C₄-carbonilo,

o

10 representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, halofenilo, fenilalquilo C₁-C₃, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

15 o

representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y/o con un resto fenilo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo y/o metoxi,

o

25 representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)-NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquilo C₃-C₆-aminosulfonilo, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo y/o metoxi,

30 y

R^{1b} representa hidrógeno, halógeno, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃ o fluoroalcoxi C₁-C₃, y

R^{1c} representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o ciano, y

35 R² representa metilo, etilo o isopropilo, y

R³ representa ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino, y

R⁴ representa un resto cicloalquilo C₃-C₇ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

40 o

representa heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

45 o

representa heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,

50 o

representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, hidroxialquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y

55

R⁵ representa hidrógeno, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y

60

R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, di-alquilo C₁-C₃-aminoalquilo C₁-C₃ o fluoropiridilo, y

R⁸ representa hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ o heterociclilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y

65

R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₄,

así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

6. Compuestos de fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 3, en la que

- X representa un átomo de oxígeno, y
- 5 A representa un anillo de fenilo o piridilo, y
- R^{1a} representa hidrógeno, halógeno, ciano, carboxi, amino o aminosulfonilo, o
representa un resto alcoxi C₁-C₆, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alcoxi C₂-C₃, alquil C₁-C₃-amino, alquil
C₁-C₃-carbonilamino, alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-
10 C₃, alquil C₁-C₃-carbonilo o alcoxi C₁-C₄-carbonilo,
- o
representa un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido
una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, ciano, nitro, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃,
15 fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, fenilo, halofenilo, fenilalquilo C₁-C₃, piridinilo,
-NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o con un
resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- o
representa un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido
una o varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi
20 C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹, -NH-S(=O)₂-R⁹ y/o
con un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo, y/o con un resto heteroarilo monocíclico con 5 o
6 átomos de anillo, y/o con un resto fenilo, que a su vez dado el caso puede estar sustituido una o varias veces,
25 de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo y/o metoxi,
- o
representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o
diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo,
30 -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, fluoroalquilo
C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con 4 a 7
átomos de anillo y/o un resto heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, que a su vez dado el caso
puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, bromo, metilo y/o metoxi,
y
- 35 R^{1b} representa hidrógeno, halógeno, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, y
- R^{1c} representa hidrógeno, flúor, cloro, bromo o ciano, y
- R² representa metilo, etilo o isopropilo, y
- R³ representa ciclopropilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, ciclopropilamino o alquil C₁-C₃-amino, y
- 40 R⁴ representa hidrógeno, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃,
C₆, alquil C₁-C₆-amino, alquil C₁-C₆-carbonilamino, alquil C₁-C₆-aminocarbonilo o alquil C₁-C₆-aminosulfonilo, y
- R⁵ representa un resto cicloalquilo C₃-C₇ que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera
igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃ y/o un resto heterociclilo
monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo,
- 45 o
representa heteroarilo monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o
varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-
C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con
50 4 a 7 átomos de anillo,
- o
representa heterociclilo monocíclico con 4 a 7 átomos de anillo que dado el caso puede estar sustituido una o
varias veces, de manera igual o diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, fluoroalquilo C₁-
55 C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆, -C(=O)R⁸, -S(=O)₂R⁹, -NR⁶R⁷ y/o un resto heterociclilo monocíclico con
4 a 7 átomos de anillo,
- o
representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o
diferente, con halógeno, amino, hidroxialquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-amino, aminoalquilo C₁-C₃, alquil C₁-C₃-aminocarbonilo, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, hidroxialquilo C₁-
60 C₃, fluoroalquilo C₁-C₃, fluoroalcoxi C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₆ y/o un resto heterociclilo monocíclico con
4 a 7 átomos de anillo, y
- R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, di-alquil C₁-C₃-amino-
alquilo C₁-C₃ o fluoropiridilo, y

R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₆, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, fluoro-alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃-alquilo C₁-C₃, cicloalquilo C₃-C₈ o heterocíclico monocíclico con 5 o 6 átomos de anillo, y
R⁹ representa hidrógeno, alquilo C₁-C₆ o alcoxi C₁-C₄,

5 así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales.

7. Compuestos de fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 3, en la que

X representa un átomo de oxígeno, y

A representa un anillo de fenilo o de 3-piridilo, y

R^{1a} representa hidrógeno o cloro,

10 o
representa piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazepanilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidino que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, ciano, nitro, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, dimetilamino, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, ciclopropilo, fenilo,
15 fluorofenilo, fenil-alquilo C₁-C₃, piridinilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸, -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ y/o -NH-S(=O)₂-R⁹,

o
representa tetrazolilo,

20 o
representa isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, dimetilamino, trifluorometilo, difluoroetilo, trifluoroetilo, trifluorometoxi, ciclopropilo, fenilo, fluorofenilo, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸,
25 -S(=O)₂-NR⁶R⁷, -S(=O)-R⁹, -S(=O)₂-R⁹ y/o -NH-S(=O)₂-R⁹,

o
representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, amino, hidroxilo, ciano, nitro, carboxilo, alquilo C₁-C₃, alcoxi C₁-C₃, alcoxi C₁-C₂-alquilo C₁-C₂, dimetilamino, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, trifluorometilo, difluoroetilo,
30 trifluoroetilo, trifluorometoxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, clorotienilo, morfolino y/o piridinilo, y

R^{1b} representa hidrógeno, flúor, bromo o ciano,

R^{1c} representa hidrógeno o bromo, y

R² representa metilo, etilo o isopropilo, y

R³ representa ciclopropilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciclopropilamino, metilamino o etilamino, y

35 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, cloro, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi o alquil C₁-C₃-carbonilamino,

o
representan difluorometoxi o trifluorometoxi, o representa alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo,

40 pudiendo estar piridinilo y piperazinilo a su vez dado el caso sustituidos con alquilo C₁-C₃,

o
representan ciclopropilo,

45 o
representan piridinilo, pirazolilo, triazolilo o isoxazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo y/o metilo,

o
representan pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiomorfolinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces con oxo, metilo y/o -S(=O)₂R⁹,

50 o
representan fenilo dado el caso sustituido con alquil C₁-C₃-aminosulfonilo o flúor, y

R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, di-alquil C₁-C₃-amino-alquilo C₁-C₃ o fluoropiridilo, y

R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y

R⁹ representa alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

55 así como sus polimorfos, enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales, con la condición de que

si A representa un anillo de fenilo y R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, cloro, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi o alquil C₁-C₃-carbonilamino, o representan difluorometoxi o trifluorometoxi,
60 o representan alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo, pudiendo estar piridinilo y piperazinilo a su vez dado el caso sustituidos con alquilo C₁-C₃,

R^{1a} no representa hidrógeno o cloro, y

no comprendiendo la condición aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴

representa hidrógeno o cloro y R⁵ representa trifluorometoxi, y R^{1a} representa cloro, y tampoco aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa alcoxi C₁-C₃ que está sustituido con morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piridilo, pudiendo estar los mismos piperazinilo y piridinilo sustituidos con alquilo C₁-C₃, y R^{1a} representa cloro.

5 8. Compuestos de fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 3 y 7, en la que

X representa un átomo de oxígeno, y

A representa un anillo de fenilo o de 3-piridilo, y

R^{1a} representa hidrógeno o cloro,

o

10 representa piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazepanilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidínilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, metoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, dimetilamino, difluoroetilo, trifluoroetilo, bencilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸ y/o -S(=O)₂-R⁹,

o

15 representa tetrazolilo,

o

representa isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₂, metoxi, metoximetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, piridinilo, fenilo, fluorofenilo y/o -C(=O)-R⁸,

o

representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, metoxi, -C(=O)NR⁶R⁷, -C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfonilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, ciclopropilo, clorotienilo y/o morfolino, y R^{1b} representa hidrógeno, flúor, bromo o ciano, y

25 R^{1c} representa hidrógeno o bromo, y

R² representa metilo, etilo o isopropilo, y

30 R³ representa ciclopropilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, ciclopropilamino, metilamino o etilamino, y

R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, cloro, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi o alquil C₁-C₃-carbonilamino,

o

representan difluorometoxi o trifluorometoxi,

35 o representan alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo, pudiendo estar piridinilo y piperazinilo a su vez dado el caso sustituidos con alquilo C₁-C₃,

o

representan ciclopropilo,

o

40 representan piridinilo, pirazolilo, triazolilo o isoxazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo y/o metilo,

o

representan pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, tiomorfolinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces con metilo, oxo, y/o -S(=O)₂R⁹,

o

45 representan fenilo dado el caso sustituido con alquil C₁-C₃-aminosulfonilo o flúor, y

R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo, di-alquil C₁-C₃-aminoalquilo C₁-C₃ o fluoropiridilo, y

R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y

R⁹ representa alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄, así como sus polimorfos,

50 enantiómeros, diaestereómeros, racematos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales,

con la condición de que

si A representa un anillo de fenilo y R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, amino, cloro, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi o alquil C₁-C₃-carbonilamino, o representan difluorometoxi o trifluorometoxi,

55 o representan alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con piridinilo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperazinilo,

pudiendo estar piridinilo y piperazinilo a su vez dado el caso sustituidos con alquilo C₁-C₃,

R^{1a} no representa hidrógeno o cloro, y

no comprendiendo la condición aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno o cloro y R⁵ representa trifluorometoxi, y R^{1a} representa cloro,

60 y tampoco aquellos compuestos de fórmula general (I) en la que A representa fenilo y R⁴ representa hidrógeno y R⁵ representa alcoxi C₁-C₃ que está sustituido con morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piridilo, pudiendo estar a su vez el piperazinilo y piridinilo sustituidos con alquilo C₁-C₃, y R^{1a} representa cloro.

9. Compuestos de fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 3 y 7 a 8, en la que

X representa un átomo de oxígeno, y

A representa un anillo de fenilo, y

5 R^{1a} representa piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazepanilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidino que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, metoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, dimetilamino, difluoroetilo, trifluoroetilo, bencilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸ y/o -S(=O)₂-R⁹,

o

10 representa tetrazolilo,

o

representa isoxazolilo, pirazolilo, tienilo, tiazolilo, imidazolilo, triazolilo, pirrolilo, oxadiazolilo, piridinilo o pirimidinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, ciano, alquilo C₁-C₂, metoxi, metoximetilo, trifluorometilo, ciclopropilo, piridinilo, fenilo, fluorofenilo y/o -C(=O)-R⁸,

15 o

representa un resto fenilo que dado el caso puede estar sustituido una o varias veces, de manera igual o diferente, con flúor, cloro, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alquilo C₁-C₃, metoxi, -C(=O)NR⁶R⁷, C(=O)R⁸, alquil C₁-C₃-sulfinilo, alquil C₁-C₃-sulfonilo, -S(=O)₂NH₂, alquil C₁-C₃-sulfonilamino, alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, cicloalquil C₃-C₆-aminosulfonilo, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxialquilo C₁-C₃, ciclopropilo, clorotienilo y/o morfolino,

20 R^{1b} representa hidrógeno, flúor, bromo o ciano, y

R^{1c} representa hidrógeno, y

R² representa metilo o etilo, y

R³ representa metilamino, y

25 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, cloro, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi o alquil C₁-C₃-carbonilamino,

o

representan difluorometoxi o trifluorometoxi, y

R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-aminoalquilo C₁-C₃, y

30 R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y

R⁹ representa alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

así como sus polimorfos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales, y presentándose el estereocentro que se representa por el átomo de carbono unido a R² del esqueleto de benzodiazepina o bien de forma racémica o principal o completamente en la configuración (S).

35 10. Compuestos de fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 3 y 7 a 8, en la que

X representa un átomo de oxígeno, y

A representa un anillo de fenilo, y

R^{1a} representa hidrógeno o cloro, y

40 R^{1b} representa hidrógeno, flúor, bromo o ciano, y

R^{1c} representa hidrógeno, y

R² representa metilo o etilo, y

R³ representa metilamino, y

R⁴ representa ciclopropilo,

o

45 representa piridinilo, pirazolilo, triazolilo o isoxazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo y/o metilo,

o

representa pirrolidinilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo o tiomorfolinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces con metilo, oxo y/o -S(=O)₂R⁹,

50 o

representa fenilo dado el caso sustituido con alquil C₁-C₃-aminosulfonilo o flúor, y

R⁵ representa hidrógeno, hidroxilo, ciano, cloro, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi o alquil C₁-C₃-carbonilamino,

o

representa difluorometoxi o trifluorometoxi, y

55 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-aminoalquilo C₁-C₃, y

R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₃, hidroxialquilo C₁-C₃, trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y

R⁹ representa alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

60 así como sus polimorfos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales, y presentándose el estereocentro que se representa por el átomo de carbono unido a R² del esqueleto de benzodiazepina o bien de forma racémica o principal o completamente en la configuración (S).

11. Compuestos de fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 3 y 7 a 8, en la que

- X representa un átomo de oxígeno, y
 A representa un anillo de fenilo, y
 R^{1a} representa hidrógeno o cloro, y
 5 R^{1b} representa hidrógeno, flúor, bromo o ciano, y
 R^{1c} representa hidrógeno, y
 R² representa metilo o etilo, y
 R³ representa metilamino, y
 10 R⁴ representa hidrógeno, cloro, metoxi o etoxi,
 o
 representa difluorometoxi o trifluorometoxi, y
 R⁵ representa ciclopropilo,
 o
 15 representa piridinilo o pirazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces con metilo,
 o
 representa morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo o tiomorfolinilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o
 varias veces con metilo, oxo y/o -S(=O)₂R⁹,
 o
 20 representa fenilo sustituido con alquil C₁-C₃-aminosulfonilo, y
 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-amino-
 alquilo C₁-C₃, y
 R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y
 R⁹ representa alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

así como sus polimorfos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales, y
 25 presentándose el estereocentro que se representa por el átomo de carbono unido a R² del esqueleto de
 benzodiazepina o bien de forma racémica o principal o completamente en la configuración (S).

12. Compuestos de fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 3 y 7 a 8, en la que

- X representa un átomo de oxígeno, y
 A representa un anillo de fenilo, y
 30 R^{1a} representa piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, diazepanilo, oxazinanilo, oxazolidinilo, morfolinilo,
 tiomorfolinilo, tiazolidinilo o azetidínilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera
 igual o diferente, con flúor, hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, metoxi, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, dimetilamino, difluoroetilo,
 trifluoroetilo, bencilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷, -C(=O)-R⁸ y/o -S(=O)₂-R⁹,
 o
 35 representa isoxazolilo o pirazolilo que dado el caso pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual
 o diferente, con alquilo C₁-C₂ y
 R^{1b} representa hidrógeno, flúor, bromo o ciano, y
 R^{1c} representa hidrógeno, y
 R² representa metilo, y
 40 R³ representa metilamino, y
 R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, hidroxilo, ciano, cloro, alquilo C₁-C₆, metoxi, etoxi o
 alquil C₁-C₃-carbonilamino,
 o
 representan difluorometoxi o trifluorometoxi, y
 45 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, alquilo C₁-C₃, ciclopropilo o di-alquil C₁-C₃-amino-
 alquilo C₁-C₃, y
 R⁸ representa hidroxilo, alquilo C₁-C₃, hidroxilo-alquilo C₁-C₃, trifluorometilo, pirrolidinilo, morfolinilo o piperidinilo, y
 R⁹ representa alquilo C₁-C₄ o alcoxi C₁-C₄,

así como sus polimorfos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales, y
 50 presentándose el estereocentro que se representa por el átomo de carbono unido a R² del esqueleto de
 benzodiazepina o bien de forma racémica o principal o completamente en la configuración (S).

13. Compuestos de fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 3, 7 a 8 y 12, en la que

- X representa un átomo de oxígeno, y
 A representa un anillo de fenilo, y
 55 R^{1a} representa piperazinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o azetidínilo que dado el caso
 pueden estar sustituidos una o varias veces, de manera igual o diferente, con hidroxilo, oxo, alquilo C₁-C₃, metoxi,
 dimetilamino, difluoroetilo, trifluoroetilo, -NR⁶C(=O)-R⁹, -C(=O)-NR⁶R⁷ y/o -C(=O)-R⁸, y
 R^{1b} representa hidrógeno, flúor, bromo o ciano, y
 R^{1c} representa hidrógeno, y
 60 R² representa metilo, y

R³ representa metilamino, y

R⁴ y R⁵ representan, independientemente entre sí, hidrógeno, cloro, metoxi o etoxi,
o

representan difluorometoxi o trifluorometoxi, y

5 R⁶ y R⁷ representan, independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo C₁-C₃, y

R⁸ representa metilo, y

R⁹ representa metilo,

así como sus polimorfos, tautómeros, solvatos, sales fisiológicamente aceptables y solvatos de estas sales, y
presentándose el estereocentro que se representa por el átomo de carbono unido a R² del esqueleto de
10 benzodiazepina o bien de forma racémica o principal o completamente en la configuración (S).

14. Compuestos de fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 3, en la que A representa un anillo de fenilo y
R⁴ representa hidrógeno o cloro y R⁵ representa trifluorometoxi, y R^{1a} representa cloro,

y compuestos de fórmula general (I) en la que A representa un anillo de fenilo y R⁴ representa hidrógeno y R⁵
15 representa alcoxi C₁-C₃ que puede estar sustituido con morfolinilo, pirrolidinilo, piperazinilo o piridilo, y el mismo
piperazinilo y piridinilo puede estar sustituido con alquilo C₁-C₃, y R^{1a} representa cloro.

15. Compuestos de fórmula general (I) según las reivindicaciones 1 a 14,

- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4R)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 20 - (±)-1-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4R)-1-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 25 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1H-pirazol-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(2-Cloropiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- Ácido (±)-5-(4-{7,8-Dimetoxi-4-metil-3-[(metilamino)carbonil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-1-il}fenil)tiofen-2-carboxílico
- Ácido (±)-4'-{7,8-Dimetoxi-4-metil-3-[(metilamino)carbonil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-1-il}bifenil-2-carboxílico
- 30 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(piridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-8-ciclopropil-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-{4-[(metilamino)sulfonil]fenil}-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 35 - (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4R)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(4-metilpiperazin-1-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-(piperidin-1-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 40 - (±)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-(piridin-3-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7-Cloro-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 7-Cloro-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida, enantiómero 1
- (4S)-1-[4-(3,5-Dimetil-1H-pirazol-1-il)fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 45 - (4S)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-[4-(4-Isoxazolil)fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-[4-(3,5-Dimetil-4-isoxazolil)fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 50 - (4S)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1H-pirazol-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-[4-(3-Ciclopropil-5-etil-1H-pirazol-1-il)fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 55 - (4S)-1-[4-(5-Ciclopropil-3-etil-1H-pirazol-1-il)fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-8-Metoxi-1-[4-[3-(metoximetil)-5-metil-1H-pirazol-1-il]fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-8-Metoxi-1-[4-[5-(metoximetil)-3-metil-1H-pirazol-1-il]fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 60 - (4S)-1-[4-[5-Ciclopropil-3-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-

- benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4S)-1-[4-[3-Ciclopropil-5-(piridin-2-il)-1H-pirazol-1-il]fenil]-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 5
 - (4S)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1H-tetrazol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-[3-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-[2-(morfolin-4-il)etoxi]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-8-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 10
 - (4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(2-oxooxazolidin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-[4-(4-Bencil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 15
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazinan-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 20
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(2-metil-5-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (mezcla de estereoisómeros)
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(2-metil-3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida (mezcla de estereoisómeros)
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 25
 - (4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4R)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 30
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(2-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 35
 - (±)-1-[4-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4S)-1-[4-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4R)-1-[4-(2,4-Dimetiltiazol-5-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-[4-(1,2-Dimetil-1H-imidazol-5-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 40
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-[2-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-[4-(6-Hidroxipiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4S)-1-[4-(6-Hidroxipiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-[6-(trifluorometil)piridin-3-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 45
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4R)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 50
 - (4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-[4-(Isoxazol-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 55
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[3-(1-metil-1H-pirazol-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-[4-Fluoro-3-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-[4-Fluoro-3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 60
 - (±)-1-[3-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)-4-fluorofenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-(3'-nitrobifenil-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-(Bifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 65
 - (±)-1-(2',4'-Diclorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-(4'-Fluorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

- (±)-1-(4'-Clorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-(4'-metilbifenil-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-1-(4'-metoxibifenil-4-il)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(6-metoxipiridin-3-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 5 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4'-(metilsulfinil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[2'-((metilsulfonyl)amino)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[2'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 10 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-1-4'-[(metilsulfonyl)amino]bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3'-((metilsulfonyl)amino)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-(2'-metilbifenil-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 15 - (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(2-metoxipiridin-5-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(3'-ciano-4'-fluorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(2-metoxipiridin-3-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(3'-Carbamoilbifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 20 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(5-metoxipiridin-3-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(5-metilpiridin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 25 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiridin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4'-(Ciclopropilcarbamoil)bifenil-4-il]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(3-Fluoropiridin-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 30 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-1-(3'-metoxibifenil-4-il)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4'-(5-Clorotien-2-il)bifenil-4-il]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(3'-Fluorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 35 - (±)-7,8-Dimetoxi-1-(2'-metoxibifenil-4-il)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[2'-(trifluorometil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(2'-Clorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(2'-Fluorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4'-(Hidroximetil)bifenil-4-il]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 40 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3'-(pirrolidin-1-ilcarbonil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3'-(piperidin-1-ilcarbonil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 45 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3'-(morfolin-4-ilcarbonil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[3'-(Ciclopropilcarbamoil)bifenil-4-il]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(2',4'-Difluorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1*H*-pirazol-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 50 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-(4'-nitrobifenil-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(piridin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(4-metoxipiridin-3-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(3'-Cianobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4'-Cianobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 55 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[2'-(trifluorometoxi)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4'-(metilsulfonyl)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(2'-Cianobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4'-(morfolin-4-il)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(pirimidin-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 60 - (±)-1-[2'-(Hidroximetil)bifenil-4-il]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(3'-[[2-(Dimetilamino)etil]carbamoil]bifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-(3'-sulfamoilbifenil-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4'-(metilsulfamoil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 65 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(1-metil-1*H*-pirrol-2-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(6-metilpiridin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

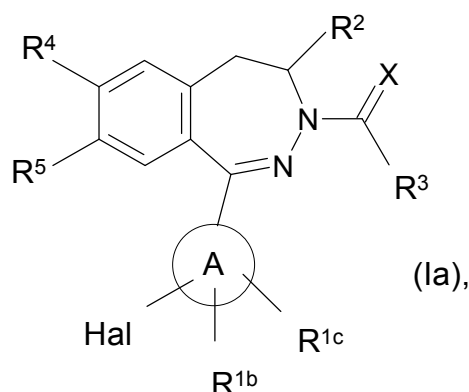
- (±)-1-[4'-(Ciclopropilsulfamoil)bifenil-4-il]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(3'-Fluoro-5'-hidroxi-bifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(3'-Fluoro-5'-metilbifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 5 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3'-(metilsulfamoil)bifenil-4-il]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(5-Fluoropiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(4-Fluoropiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(2-metilpiridin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(2-metoxipiridin-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 10 - (±)-1-[4-(5-Cianpiridin-3-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*R*)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(Azetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 15 - (4*R*)-1-[4-(Azetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-1-[4-(Azetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(3-Fluoroazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*R*)-1-[4-(3-Fluoroazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-1-[4-(3-Fluoroazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 20 - (±)-1-[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-1-[4-(4-Hidroxi-piperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 25 - (±)-1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*R*)-1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-[4-(trifluoroacetil)piperazin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 30 - (±)-1-[4-[4-(2-Hidroxi-2-metilpropanoil)piperazin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-[4-(metilsulfonil)piperazin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-1-[4-(1,-Dioxidotiomorfolin-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 35 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(piperidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 40 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[3-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[3-(Azetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[3-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-Fluoro-3-(morfolin-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 45 - (±)-1-[3-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)-4-fluorofenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-Fluoro-3-(4-hidroxi-piperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 50 - (4*S*)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(5-metil-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(5-Ciclopropil-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 55 - (4*S*)-1-[4-(5-Ciclopropil-3-fenil-1*H*-pirazol-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-[3-fenil-5-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-[3-(4-Fluorofenil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 60 - (4*S*)-1-[4-[3-(4-Fluorofenil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*R*)-1-[4-[3-(4-Fluorofenil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 65 - (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-[5-metil-3-(trifluorometil)-1*H*-pirazol-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(5-metil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 5 - (±)-1-[4-(3,5-Dimetil-1*H*-1,2,4-triazol-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-8-*terc*-Butil-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 10 - (4*S*)-7-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*R*)-7-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-8-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-7-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 15 - (4*S*)-8-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-7-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*R*)-8-Cloro-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-7-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4,8-trimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 20 - (±)-7,8-Bis(difluorometoxi)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-7,8-dietoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7-(Difluorometoxi)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 25 - (4*S*)-7-(Difluorometoxi)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*R*)-7-(Difluorometoxi)-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7-(Difluorometoxi)-8-metoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 30 - (4*R*)-7-(Difluorometoxi)-8-metoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-7-(Difluorometoxi)-8-metoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 35 - (±)-1-(4-Clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-1-(4-Clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-[3-(4-metilpiperazin-1-il)propoxi]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 40 - (±)-1-(4-Clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-[2-(4-metilpiperazin-1-il)etoxi]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-*N*,4-dimetil-8-[(6-metilpiridin-2-il)metoxi]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-hidroxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 45 - (±)-7-ciano-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-metoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-8-Acetamido-*N*,4-dimetil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-8-Acetamido-*N*,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 50 - (±)-8-Acetamido-1-[4-(3,5-dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-(4-Clorofenil)-8-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-8-(3,5-dimetil-1*H*-pirazol-1-il)-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 55 - (4*R*)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-1-[4-(3,5-Dimetilisoxazol-4-il)fenil]-*N*,4-dimetil-8-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-8-Metoxi-*N*,4-dimetil-1-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 60 - (±)-1-[4-(2-Hidroxietil)piperazin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*R*)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4*S*)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(4-metoxipiperidin-1-il)fenil]-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 65 - (±)-1-[4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-*N*,4-dimetil-4,5-dihidro-3*H*-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

- (4R)-1-[4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-[4-[4-(Dimetilamino)piperidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 5 - (±)-1-[4-(3,3-Difluoroazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(4-Acetamidopiperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-4-[4-(2-Hidroxietil)piperidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 10 - (±)-1-[4-(3-Hidroxiacetidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(3-Hidroxi-3-metilazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4R)-1-[4-(3-Hidroxi-3-metilazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 15 - (4S)-1-[4-(3-Hidroxi-3-metilazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-(4-Isopropilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-1-[4-(3-metoxiazetidín-1-il)fenil]-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 20 - (±)-1-[4-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4R)-1-[4-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-[4-(4-Hidroxi-4-metilpiperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 25 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-[4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-[4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 30 - (4R)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-[4-(metilcarbamoil)piperidin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-1-[4-[(3S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-[4-[(3S)-3-Hidroxi-pirrolidin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 35 - (±)-1-[4-[7,8-dimetoxi-4-metil-3-(metilcarbamoil)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-1-il]fenil]-4-metilpiperidin-4-il]carbamato de terc-butilo
- (±)-1-[4-[(2S,5R)-2,5-Dimetilpiperazin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 40 - (±)-1-[4-[4-(2,2-Difluoroetil)piperazin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(3-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-[4-[(2R,6S)-2,6-Dimetilmorfolín-4-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 45 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-[4-(2,2,2-trifluoroetil)piperazin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-1-[4-[(3R,5S)-3,5-Dimetilpiperazin-1-il]fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 50 - (±)-7,8-Dihidroxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-7,8-Dietoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 55 - (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4S)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4R)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 60 - (4S)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (4R)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-[4-(metilsulfonyl)piperazin-1-il]fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (±)-4-Etil-1-[4-(3-fluoroazetidín-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- 65 - (±)-1-[4-(4-Acetilpiperazin-1-il)fenil]-4-etil-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
- (+)-1-[4-(1,1-Dioxidoti-morfolín-4-il)fenil]-4-etil-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-

- carboxamida
- (±)-4-Etil-1-[4-(4-hidroxi piperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4S)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(morfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 5 - (±)-8-Cloro-1-[4-(1,1-dioxidoti morfolin-4-il)fenil]-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-8-Cloro-N,4-dimetil-1-[4-(piperazin-1-il)fenil]-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 10 - (±)-8-Cloro-1-[4-(4-hidroxi piperidin-1-il)fenil]-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-8-Cloro-N,4-dimetil-1-[4-(4-metil piperazin-1-il)fenil]-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-8-Cloro-N,4-dimetil-1-[4-(4-(metil sulfonil) piperazin-1-il)fenil]-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 15 - (±)-8-(1,1-Dioxidoti morfolin-4-il)-1-[4-(1,1-dioxidoti morfolin-4-il)fenil]-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-(4-Clorofenil)-8-(1,1-dioxidoti morfolin-4-il)-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-[4-(4-Acetil piperazin-1-il)fenil]-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 20 - (±)-1-[4-(4-(2-Hidroxi etil) piperazin-1-il)fenil]-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-8-Metoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metil piperazin-1-il)fenil]-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 25 - (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-4-Etil-1-(4'-fluorobifenil-4-il)-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 30 - (±)-1-[4-(3,5-Dimetil-1,2-oxazol-4-il)fenil]-4-etil-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-4-Isopropil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(2-oxopirrolidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 35 - (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(3-oxomorfolin-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(2-oxopiperidin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-4-Etil-7,8-dimetoxi-N-metil-1-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 40 - (4S)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metil-2-oxo-1,4-diazepan-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4S)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(2-oxopiperidin-1-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 45 - (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(3-oxomorfolin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(morfolin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(pirrolidin-1-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-(4-Clorofenil)-7-(1,1-dioxidoti morfolin-4-il)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(4-metil piperazin-1-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 50 - (±)-N,4-Dimetil-7-(4-metil piperazin-1-il)-1-[4-(4-metil piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-N,4-Dimetil-7-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)-1-[4-(4-metil-3-oxopiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-(4-Clorofenil)-7-(4-fluorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(piridin-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 55 - (±)-1-(4-Clorofenil)-7-(6-hidroxi piridin-3-il)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-(4-Clorofenil)-7-(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-7-(1-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4R)-1-[4-(4-Hidroxi piperidin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4R)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metil piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - 60 - (±)-1-[4-(1,1-Dioxido-1,2-tiazolidin-2-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-[7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metil piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-il]etanona
 - 1-[(4S)-7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metil piperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-il]etanona
 - (±)-1-[1-[4-(3,5-Dimetil-1,2-oxazol-4-il)fenil]-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-il]etanona
 - 65 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida

- 5 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-N,4-Dimetil-8-(trifluorometoxi)-1-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 5 - (4S)-N,4-Dimetil-8-(trifluorometoxi)-1-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4R)-N,4-Dimetil-8-(trifluorometoxi)-1-[4-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 10 - (±)-N,4-Dimetil-1-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4R)-N,4-Dimetil-1-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4S)-N,4-Dimetil-1-[4-(4-metil-1-piperazinil)fenil]-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 15 - (±)-1-[4-(4-Hidroxi-1-piperidinil)fenil]-N,4-dimetil-8-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-1-[2,4-Dibromo-5-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 20 - (4S)-1-[3-Bromo-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4S)-1-[3-ciano-4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (±)-7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-3-(1-oxopropil)-4,5-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina
 25 - (±)-N-Ciclopropil-7,8-dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepina
 - (±)-7,8-Dimetoxi-N,4-dimetil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxilato de metilo
 - (±)-7,8-Dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxilato de etilo
 30 - (±)-N-Etil-7,8-dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 - (4S)-N-Etil-7,8-dimetoxi-4-metil-1-[4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil]-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida.
16. Compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en la profilaxis y/o la terapia de enfermedades hiperproliferativas, hiperplasias benignas, enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, septicemia, 35 infecciones virales, enfermedades vasculares, enfermedades ateroscleróticas y enfermedades neurodegenerativas.
17. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en la profilaxis y/o la terapia de enfermedades tumorales.
18. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en el control de la fertilidad masculina.
19. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en la profilaxis y/o la terapia de leucemias, 40 carcinomas de próstata, carcinomas de mama, melanomas o mielomas múltiples.
20. Uso de un compuesto según las reivindicaciones 1 a 15 para la preparación de un medicamento.
21. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 15 para su uso en la profilaxis y/o la terapia de enfermedades del ser humano u otro mamífero.
22. Compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 15 en combinación con otro principio activo.
- 45 23. Formulación farmacéutica que contiene un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 15.
24. Compuestos intermedios de fórmula general (Ia),



en la que X, A, R^{1b}, R^{1c}, R², R³, R⁴ y R⁵ tienen los significados especificados en la fórmula general (I) y Hal representa bromo, para la preparación de los compuestos de fórmula general (I).

25. Compuestos intermedios:

- 5 (4R)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (4S)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Clorofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 10 (±)-1-(3-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-8-Bromo-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (4R)-8-Bromo-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (4S)-8-Bromo-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (4S)-1-(4-Bromofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Clorofenil)-8-hidroxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 15 (±)-1-(3-Bromo-4-fluorofenil)-7,8-dimetoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-8-terc-Butil-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (4S)-8-terc-Butil-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (4R)-8-terc-Butil-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 20 (±)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-7-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (4S)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-7-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (4R)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-7-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Clorofenil)-N,4,8-trimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (4S)-1-(4-Clorofenil)-N,4,8-trimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (4R)-1-(4-Clorofenil)-N,4,8-trimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 25 (±)-8-amino-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-[8-terc-Butil-1-(4-clorofenil)-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-il]etanona
 (±)-8-Acetamido-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Bromofenil)-7-hidroxi-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dihidroxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 30 (±)-1-(4-Bromofenil)-7,8-bis(difluorometoxi)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Bromofenil)-7,8-dietoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-7-Bromo-1-(4-Clorofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Clorofenil)-7-ciano-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Bromofenil)-7-(difluorometoxi)-8-metoxi-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 35 (±)-1-(4-Bromofenil)-4-etil-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-(4-Bromofenil)-4-isopropil-7,8-dimetoxi-N-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-7-Bromo-1-(4-Clorofenil)-N,4-dimetil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (4S)-8-Cloro-1-(4-clorofenil)-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 40 (±)-1-(4-Clorofenil)-8-metoxi-N,4-dimetil-7-(trifluorometoxi)-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida
 (±)-1-[1-(4-Bromofenil)-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-il]etanona
 (±)-1-(4-Bromofenil)-N-etil-7,8-dimetoxi-4-metil-4,5-dihidro-3H-2,3-benzodiazepin-3-carboxamida.