

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(51) Classificação Internacional:

C07D 243/12 (2014.01) **C07D 401/12** (2014.01)
C07D 401/14 (2014.01) **C07D 403/12** (2014.01)
C07D 407/14 (2014.01) **C07D 409/12** (2014.01)
C07D 409/14 (2014.01) **C07D 413/14** (2014.01)
C07D 417/14 (2014.01) **C07D 491/48** (2014.01)
C07D 495/04 (2014.01) **C07D 401/06** (2014.01)
C07D 403/06 (2014.01) **C07D 403/14** (2014.01)
C07D 405/14 (2014.01) **C07D 413/06** (2014.01)
C07D 413/12 (2014.01) **C07D 519/00** (2014.01)
C07D 471/04 (2014.01) **C07D 215/227** (2014.01)

(22) Data de pedido: **2010.08.20**

(30) Prioridade(s): **2009.08.21 US 235973 P**
2009.08.21 US 235981 P
2009.08.21 US 235983 P
2010.06.29 US 359686 P

(43) Data de publicação do pedido: **2012.06.27**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.04.16**
130/2014

(73) Titular(es):

OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.
9, KANDA-TSUKASA-MACHI 2-CHOME
CHIYODA-KU TOKYO 101-8535

JP

(72) Inventor(es):

SHINICHI TAIRA
YASUHIRO MENJO
KUNIO OSHIMA
SHUUJI MATSUMURA
HOKUTO YAMABE

JP

JP

JP

JP

JP

(74) Mandatário:

JOSÉ EDUARDO LOPES VIEIRA DE SAMPAIO
R DO SALITRE 195 RC DTO 1250-199 LISBOA

PT

(54) Epígrafe: **COMPOSTOS CONTENDO AZOTO E AS RESPECTIVAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, PARA O TRATAMENTO DE FIBRILHAÇÃO AURICULAR**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJECTO UM NOVO COMPOSTO DE DIAZEPINA QUE BLOQUEIA, COM POTÊNCIA, A CORRENTE DE IKUR OU O CANAL DE KV1.5 E MAIS SELECTIVAMENTE DO QUE OUTROS CANAIS DE K+. A PRESENTE INVENÇÃO TEM POR OBJECTO UM NOVO COMPOSTO DE DIAZEPINA REPRESENTADO PELA FÓRMULA GERAL (1) OU UM SEU SAL, EM QUE R1, R2, R3 E R4 REPRESENTAM, CADA UM, INDEPENDENTEMENTE HIDROGÉNIO, ALQUILO INFERIOR, CICLO-ALQUILO INFERIOR OU (ALCOXI INFERIOR)-ALQUILO INFERIOR; R2 E R3 PODEM ESTAR LIGADOS PARA FORMAR UM ALQUILENO INFERIOR; A1 REPRESENTA ALQUILENO INFERIOR EVENTUALMENTE SUBSTITUÍDO COM UM OU MAIS SUBSTITUINTES SELECIONADOS NO GRUPO QUE CONSISTE EM HIDROXILO E OXO; Y1 E Y2 REPRESENTAM, CADA UM, INDEPENDENTEMENTE, -N= OU -CH=; E R5 REPRESENTA UM GRUPO REPRESENTADO POR (2) EM QUE R6 E R7 REPRESENTAM, CADA UM, INDEPENDENTEMENTE, HIDROGÉNIO OU UM GRUPO ORGÂNICO; R6 E R7 PODEM ESTAR LIGADOS PARA FORMAR UM ANEL EM CONJUNTO COM O GRUPO VIZINHO -XA-N-XB-; XA E XB REPRESENTAM, CADA UM, INDEPENDENTEMENTE, UMA LIGAÇÃO, ALQUILENO INFERIOR, ETC.

DESCRIÇÃO

COMPOSTOS CONTENDO AZOTO E AS RESPECTIVAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, PARA O TRATAMENTO DE FIBRILHAÇÃO AURICULAR

A presente invenção tem por objecto um novo composto contendo azoto e uma composição farmacêutica que o contém.

TÉCNICA ANTERIOR

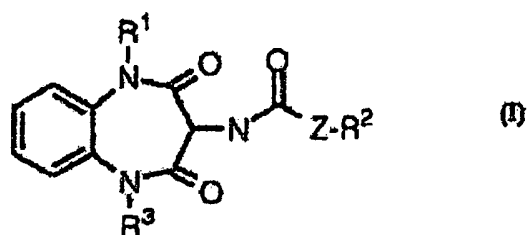
A fibrilhação auricular (daqui em diante referida como "FA") é o tipo de arritmia mais frequentemente observada em exames clínicos. Embora não seja uma arritmia letal, a FA causa embolia cerebral cardiogénica e é por isso reconhecida como uma arritmia que afecta fortemente o prognóstico vital e a QLV (qualidade de vida). Sabe-se que o aparecimento da FA aumenta com a idade e que acidentes vasculares repetidos de FA levam a uma FA crónica (grave) (The Journal of America Medical Association, 285, 2370-2375 (2001) e Circulation, 114, 119-123 (2006)).

Para prevenir a FA, que causa dificuldades à restauração do ritmo sinusal e aumenta o risco de embolia cerebral cardiogénica, é necessária a desfibrilhação precoce e a subsequente prevenção de recorrência (manutenção do ritmo sinusal). Os fármacos anti-arritmia (classes I e III) são vulgarmente utilizados como agentes fármaco-terapêuticos, mas estes fármacos têm efeitos terapêuticos insuficientes, ao mesmo tempo que causam efeitos secundários graves como o efeito pró-arrítmico (Am. J. Cardiol., 72, B44-B49 (1993)).

O aparecimento da FA é provocado por uma contracção auricular prematura com causas subjacentes tais como atraso da condução intra-auricular, encurtamento e heterogeneidade do período refractário dos átrios (Nature Reviews DRUG DISCOVERY 4, 899-910 (2005)). Sabe-se que o prolongamento do período refractário do músculo auricular pode parar a FA (desfibrilhação) ou prevenir a ocorrência da FA. A duração da acção potencial do músculo cardíaco dos mamíferos é determinada, predominantemente, pelos canais K^+ dependentes da voltagem. A inibição do canal K^+ prolonga a duração da acção potencial do miocárdio, o que resulta no prolongamento do período refractário (Nature Reviews DRUG DISCOVERY 5, 1034-49 (2006)). O mecanismo de acção dos fármacos anti-arritmia da classe III (por exemplo, dofetilide) consiste em inibir a corrente do rectificador rápido retardado K^+ (I_{Kr}), corrente de K^+ codificada por HERG. Contudo, dado que I_{Kr} está presente tanto nos átrios como nos ventrículos, esses fármacos podem causar arritmias ventriculares, tais como "torsades de pointes" (Trends Pharmacol. soc., 22, 240-246 (2001)).

A corrente rectificadora ultra-rápida retardada de K^+ (I_{Kur}), a corrente K^+ codificada por Kv1.5, têm sido identificadas como o canal de K^+ que é expresso, especificamente e apenas em aurículas humanas (Circ. Res., 73, 1061-1076 (1993), J. Physiol., 491, 31-50 (1996) e Circ. Res., 80, 572-579 (1997) A corrente de potássio muscarínico (I_{KACh}) codificada por dois genes designados por GIRK1 e GIRK4 é conhecida como um canal de K^+ expresso especificamente nas aurículas humanas (Nature 374, 135-141 (1995)). De acordo com isto, uma substância, aceitável sob o ponto de vista farmacológico, que bloqueia selectivamente a corrente I_{Kur} (o canal Kv1.5) ou a corrente I_{KACh} (canal GIRK1/4) pode actuar selectivamente no músculo da aurícula

e é considerada eficaz para excluir o efeito pró-arrítmico causado pela duração prolongada da potencial acção do músculo ventricular. A patente WO 96/40655 A1 tem por objecto compostos representados pela fórmula estrutural (I) que são úteis no tratamento de arritmia.



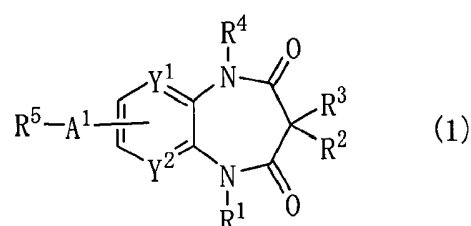
A patente WO 01/10216 A1 tem por objecto compostos de 1H-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona que são antagonistas selectivos de IK, o processo de tratamento ou de prevenção de arritmias cardíacas, tais como ectopia auricular, supra-ventricular e ventricular, taquicardia, fibrilhação, incluindo arritmias auriculares, supraventriculares e ventriculares que resultam de lesões isquémicas do miocárdio e tem por objecto composições farmacêuticas contendo os compostos de 1H-benzo[e][1,4]diazepin-2-ona

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

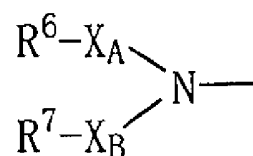
Os requerentes realizaram uma profunda investigação para desenvolver um composto que bloqueie de forma potente a corrente I_{Kur} (canal Kv1.5) e/ou a corrente I_{KACH} (canal GIRK1/4) e mais selectivamente do que outros canais de K^+ . Como resultado, os requerentes verificaram que, um novo composto de diazepina, representado pela fórmula geral (1) que se segue, podia ser o composto desejado. A presente invenção foi realizada com base nestas constatações.

A presente invenção tem por objecto compostos de diazepina e composições farmacêuticas que contêm os compostos de diazepina, conforme se resume nos itens 1 a 14 que se seguem.

Item 1. Um composto de diazepina, representado pela fórmula geral (1)



ou um seu sal, em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 representam, cada um, independentemente hidrogénio, alquilo C_{1-6} , ciclo-alquilo C_{3-8} ou (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} ; R^2 e R^3 podem ligar-se para formar alquileno C_{1-6} ; A^1 representa alquileno C_{1-6} eventualmente substituído com um ou mais hidroxilos; Y^1 e Y^2 representam, cada um, independentemente $-N=$ ou $-CH=$; R^5 representa um grupo representado por



em que R^6 e R^7 representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ciclo-alquilo C_{3-6} , arilo ou um grupo heterocíclico, cada um dos quais está eventualmente substituído; R^6 e R^7 podem ligar-se para formar um anel em conjunto com o grupo vizinho $-X_A-N-X_B-$; X_A e X_B representam, cada um, independentemente uma ligação, alquileno, alcenileno C_{2-6} , $-CO-$, $-SO_2-$ ou

-CONH-, em que cada uma das cadeias de alquilenos e alquilenos C₂₋₆ podem eventualmente conter um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em -S-, -C(=S)-, -SO₂-, -CO-, -O-, -NH-, -CONH- e -SO₂NH- e o átomo de hidrogénio (H) ligado ao átomo de azoto (N) em X_A e X_B está eventualmente substituído com um substituinte seleccionado no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆, fenil-alquilo C₁₋₆ e fenilo.

Item 2. Um composto de diazepina ou um seu sal, de acordo com o item 1, em que R⁶ e R⁷ representam, cada um, independentemente hidrogénio, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, arilo ou um grupo heterocíclico, cada um dos quais está eventualmente substituído e X_A e X_B representam, cada um, independentemente uma ligação, alquilenos C₁₋₆, alcenilenos C₂₋₆, -CO-, -SO₂-, (alquilenos C₁₋₆)-SO₂-, (alquilenos C₁₋₆)-CO-, (alquilenos C₂₋₆)-CO-, (alquilenos C₁₋₆)-CO-N(alquil C₁₋)-alquilenos C₁₋₆, -N-(alquil C₁₋₆)-alquilenos C₁₋₆, -CO-N(alquil C₁₋₆)-alquilenos C₁₋₆, -O-alquilenos C₁₋₆, -N(fenil-(alquil C₁₋₆)-alquilenos C₁₋₆, -CO-(alquilenos C₁₋₆)-CO-, -CO-NH-alquilenos C₁₋₆-, (alquilenos C₁₋₆)-N(alquil C₁₋₆)-alquilenos C₁₋₆, (alquilenos C₁₋₆)-N(alquilo C₁₋₆) (alquilenos C₁₋₆)-O-, (alquilenos C₁₋₆)-NH-alquilenos C₁₋₆, (alquilenos C₁₋₆)-SO₂-NH-alquilenos C₁₋₆, -N(alquil C₁₋₆)-CO-alquilenos C₁₋₆, -N(alquil C₁₋₆)-alquilenos-C₁₋₆)-CO-, -N(alquil C₁₆)-(alquilenos C₁₋₆)-N(alquil C₁₋₆)-alquilenos C₁₋₆, -N(fenil)-(alquilenos C₁₋₆)-CO-, -N(fenil)-(alquilenos C₁₋₆)-CO-, -NH-CO-, -NH-CO-alquilenos C₁₋₆, -NH-alquilenos C₁₋₆, -O-(alquilenos C₁₋₆)-CO-N(alquil C₁₋₆)-alquilenos C₁₋₆, -O-(alquilenos C₁₋₆)-CO-, -NH-(alquilenos C₁₋₆)-CO-N(alquil C₁₋₆)-alquilenos C₁₋₆, -S-(alquilenos C₁₋₆)-CO-N(alquil C₁₋₆)-alquilenos C₁₋₆, -SO₂-N(alquil C₁₋₆)-alquilenos C₁₋₆, -SO₂-NH-alquilenos C₁₋₆, (alcenilenos C₂₋₆)-CO-N(alquil C₁₆)-alquilenos C₁₋₆,

(alquilenos C_{1-6})-N(fenil-(alquil C_{1-6})-alquilenos C_{1-6} , -N-(fenil-(alquil C_{1-6})-alquilenos C_{1-6} , -N(fenil)-(alquilenos C_{1-6})-CO-N(alquil C_{1-6})-alquilenos C_{1-6} ou -CO-(alquilenos C_{1-6})-O-CO-(alquilenos C_{1-6})-O-.

Item 3. Um composto de diazepina ou um seu sal, de acordo com o item 2, em que R^6 e R^7 representam, cada um, independentemente hidrogénio, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , arilo ou grupos saturados ou insaturados, monocíclicos ou policíclicos contendo pelo menos um heteroátomo seleccionado no grupo que consiste em oxigénio, enxofre e azoto, cada um dos quais está eventualmente substituído.

Item 4. Um composto de diazepina ou um seu sal, de acordo com o item 3, em que R^6 e R^7 representam, cada um, independentemente hidrogénio, alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , fenilo, naftilo, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, 2,3-di-hidroimidazo[2,1-b]tiazolilo, benzotiazolilo, indolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, benzotienilo, benzimidazolilo, 2,3-di-hidrobenzimidazolilo, 2,3-di-hidrobenzo[b]furilo, benzo-furilo, indazolilo, furo[2,3-c]piridilo, 6,7-di-hidrofuro[2,3-c]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, 4,5-di-hidrofuro[3,2-c]piridilo, furo[2,3-b]piridilo, 6,7-di-hidrofuro[2,3-b]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, 6,7-di-hidrotieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, 4,5-di-hidrotieno[3,2-c]piridilo, tieno[2,3-b]piridilo, 6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridilo, benzo[1,3]dioxolilo,

benzisoaxazolilo, pirazol[2,3-a]piridilo, indolizínilo, 2,3-di-hidroindolilo, isoquinolilo, 1,2-di-hidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-1H-isoquinolilo, carboestirilo, 3,4-di-hidrocarboestirilo, quinolilo, 1,4-di-hidroquinolilo, 1,2-di-hidroquinolilo, 3,4-di-hidroquinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo, pirido[3,4-d]-imidazolilo, pirido[2,3-d]imidazolilo, cromanilo, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolilo, 3,4-di-hidro-1H-isoquinolilo, 3,4-di-hidroisoquinolilo, naftiridinilo, 1,4-benzodioxanilo, cinolinilo, quinoxalinilo, 2,3-di-hidrobenz-1,4-oxazinilo, azetidínilo, 1,2,4-oxadiazolilo e azepanilo, cada um dos quais está eventualmente substituído.

Item 5. Um composto de diazepina ou um seu sal, de acordo com o item 4, em que R^6 e R^7 seleccionam-se, cada um, independentemente, no grupo que consiste nos substituintes (1) to (54) que se seguem:

- (1) hidrogénio
- (2) alquilo C_{1-6} ;
- (3) ciclo-alquilo C_{3-8} eventualmente substituído com um ou mais fenil-alcoxi C_{1-6} ;
- (4) fenilo eventualmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em (4-1) a (4-27) que se seguem:

- (4-1) ciano;
- (4-2) hidroxilo;
- (4-3) halogéneo;
- (4-4) alquilo C_{1-6} eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em halogéneo, hidroxilo, alcoxi

C₁₋₆, imidazolilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolilo e morfolinilo;

(4-5) alcoxi C₁₋₆ eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em amino e (alquil C₁₋₆)-amino;

(4-6) piridilo;

(4-7) tienilo;

(4-8) piperazinilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(4-9) fenilo;

(4-10) pirazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(4-11) pirimidinilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(4-12) piperidilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(4-13) furilo;

(4-14) carboxi;

(4-15) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo;

(4-16) amino eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆, alcanóilo C₁₋₆ e (alquil C₁₋₆)-sulfonilo;

(4-17) (alquil C₁₋₆)-tio;

(4-18) triazolilo;

(4-19) imidazolilo;

(4-20) pirrolidinilo eventualmente substituído com um ou mais oxo;

(4-21) (alquil C₁₋₆)-sulfonilo;

(4-22) (alcenileno C₁₋₄)-dioxi eventualmente substituído com um ou mais halogéneos;

(4-23) nitro;

(4-24) oxazolilo;

- (4-25) tiazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;
- (4-26) alcanóilo C₁₋₆; e
- (4-27) morfolinilo;

(5) naftilo;

(6) furilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆ eventualmente substituído com halogéneo, carboxi, sulfo, piridiloxi, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo e fenilo;

(7) tienilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆, (alcenileno C₁₋₄)-dioxi, carboxi, halogéneo, piridilo, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, oxazolilo e furilo;

(8) imidazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em fenilo, alquilo C₁₋₆ e halogéneo;

(9) pirazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆ eventualmente substituído com halogéneo ou alcoxi C₁₋₆; ciclo-alquilo C₃₋₈; halogéneo; fenilo eventualmente substituído com alcoxi C₁₋₆; furilo e tienilo;

(10) oxazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆ e fenilo;

(11) isoxazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em fenilo, alquilo C₁₋₆, tienilo e furilo;

(12) tiazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆, eventualmente substituído

com alcoxi C₁₋₆; fenilo; fenoxi e (alcanoil C₁₋₆)-amino;

(13) pirrolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆ e (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo;

(14) triazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(15) piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em (15-1) a (15-14) que se segue:

(15-1) halogéneo;

(15-2) ciano;

(15-3) amino eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alcanoílo C₁₋₆ e (alquil C₁₋₆)-sulfonilo;

(15-4) alquilo C₁₋₆ eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em halogéneo, alcoxi C₁₋₆, (alcanoil C₁₋₆)-oxi, ciclo-(alquilo C₃₋₈)-amino, (alquil C₁₋₆)-amino, (alcanoil C₁₆)-amino, hidroxilo e pirrolidinilo eventualmente substituídos com um ou mais hidroxilo;

(15-5) oxo;

(15-6) hidroxilo;

(15-7) alcoxi C₁₋₆ eventualmente substituído com um ou mais fenilo;

(15-8) pirrolidinilo;

(15-9) alcanoílo C₁₋₆;

(15-10) morfolinilo;

(15-11) fenoxi;

(15-12) pirazolilo;

(15-13) tienilo; e

(15-14) N-óxido

(16) pirimidinilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆ e fenilo;

(17) piridazinilo;

(18) pirazinilo eventualmente substituído com um ou mais fenil-alcoxi C₁₋₆;

(19) imidazo[2,1-b]tiazolilo eventualmente substituído com um ou mais halogéneos;

(20) tieno[2,3-b]pirazinilo;

(21) 2,3-di-hidroimidazo[2,1-b]tiazolilo eventualmente substituído com um ou mais fenilo;

(22) benzotiazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(23) indolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆, alcanoílo C₁₋₆ e halogéneo;

(24) imidazo[1,2-a]piridilo ou imidazo[1,5-a]-piridilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(25) benzotienilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(26) benzimidazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(27) 2,3-di-hidrobenczo[b]furilo;

(28) benzofurilo eventualmente substituído com um ou mais halogéneos;

(29) indazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(30) furo[2,3-c]piridilo ou 6,7-di-hidrofuro[2,3-c]-piridilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆ eventualmente substituídos com alcoxi C₁₋₆;

(31) furo[3,2-c]piridilo ou 4,5-di-hidrofuro[3,2-c]-piridilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo, alquilo C₁₋₆ eventualmente substituído com halogéneo ou alcoxi C₁₋₆, halogéneo, furilo, piridilo e fenilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em amino e alcoxi C₁₋₆;

(32) tieno[2,3-c]piridilo ou 6,7-di-hidrotieno[2,3-c]piridilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆;

(33) tieno[3,2-c]piridilo ou 4,5-di-hidrofuro[3,2-c]-piridilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆;

(34) tieno[2,3-b]piridilo;

(35) benzo[1,3]dioxolilo eventualmente substituído com um ou mais halogéneos;

(36) benzisoxazolilo;

(37) pirazol[2,3-b]piridilo;

(38) indolizínilo;

(39) 2,3-di-hidroindolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo, alquilo C₁₋₆ e alcanoílo C₁₋₆;

(40) isoquinolilo ou 1,2-di-hidroisoquinolilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆, halogéneo e oxo;

(41) 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos;

- (42) quinolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em amino eventualmente substituído com um ou dois alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e oxo;
- (43) 1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C_{1-6} , piridil-alquil C_{1-6} , aralquilo, alcoxi C_{1-6} e oxo;
- (44) 1,2-di-hidroquinolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em amino eventualmente substituído com um ou dois alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e oxo;
- (45) cromanilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C_{1-6} ;
- (46) 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos;
- (47) 3,4-di-hidroisoquinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos;
- (48) naftiridinilo;
- (49) 1,4-benzodioxanilo;
- (50) cinolinilo;
- (51) quinoxalinilo;
- (52) 2,3-di-hidrobenz-1,4-oxazinilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C_{1-6} e oxo;
- (53) 2,3-di-hidro-1H-benzo-[d]-imidazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C_{1-6} e oxo; e
- (54) piperiilo eventualmente substituído com um ou mais aril-carbonilos;

Item 6. Um composto de diazepina ou um seu sal, de acordo com o item 5, em que R⁶ e R⁷ representam, cada um, independentemente, (1), (4a), (6a), (7a), (8a), (9a), (10a), (11a), (12a), (15a), (16a), (17), (18), (23a), (24a), (24b), (26), (29), (30a), (30b), (31a), (31b), (32a), (32b), (33a), (33b), (35), (40a), (40b), (42a), (43a), (44a) e (53):

(1) hidrogénio

(4a) fenilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em (4-1), (4-2), (4-4), (4a-5), (4-10), (4a-16), (4-18), (4-19), (4-23), (4-26) e (4-27) que se segue:

(4-1) ciano;

(4-2) hidroxilo;

(4-4) alquilo C₁₋₆ eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em halogéneo, hidroxilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo, alcoxi C₁₋₆, imidazolilo e morfolinilo;

(4a-5) alcoxi C₁₋₆;

(4-10) pirazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(4a-16) amino eventualmente substituído com um ou mais (alquil C₁₋₆)-sulfonilo;

(4-18) triazolilo;

(4-19) imidazolilo;

(4-23) nitro;

(4-26) alcanóilo C₁₋₆; e

(4-27) morfolinilo;

(6a) furilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C_{1-6} ; eventualmente substituído com halogéneo;

(7a) tienilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C_{1-6} ;

(8a) imidazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C_{1-6} ;

(9a) pirazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C_{1-6} , eventualmente substituído com alcoxi C_{1-6} ;

(10a) oxazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C_{1-6} ;

(11a) isoxazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C_{1-6} ;

(12a) tiazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C_{1-6} ; eventualmente substituído com halogéneo;

(15a) piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em (15-1) a (15-5), (15a-7), (15-9), (15-11), (15-12) e (15-14) que se segue:

(15-1) halogéneo;

(15-2) ciano;

(15) amino eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alcanoóilo C_{1-6} e (alquil C_{1-6})-sulfonilo;

(15-4) alquilo C_{1-6} eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em halogéneo, alcoxi C_{1-6} , (alcanoi C_{1-6})-oxi, ciclo-(alquil C_{3-8})-amino, (alquil C_{1-6})-amino, (alcanoi C_{16})-amino,

hidroxilo e pirrolidinilo, eventualmente substituídos com um ou mais hidroxilo;

(15-5) oxo;

(15a-7) alcoxi C_{1-6} ;

(15-9) alcanóilo C_{1-6} ;

(15-11) fenoxi;

(15-12) pirazolilo; e

(15-14) N-óxido

(16a) pirimidinilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C_{1-6} ;

(17) piridazinilo;

(18) pirazinilo eventualmente substituído com um ou mais fenil-alcoxi C_{1-6} ;

(23a) indolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C_{1-6} ;

(24a) imidazo[1,2-1]piridilo;

(24b) imidazo[1.5-1]piridilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C_{1-6} ;

(26) benzimidazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C_{1-6} ;

(29) indazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C_{1-6} ;

(30a) furo[2,3-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C_{1-6} ;

(30b) 6,7-di-hidrofuro[2,3-c]-piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C_{1-6} ;

(31a) furo[3,2-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes

seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆;

(31b) 4,5-di-hidrofuro[3,2-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆ eventualmente substituídos com halogéneo ou alcoxi C₁₋₆;

(32a) tieno[2,3-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆;

(32b) 6,7-di-hidrotieno[2,3-c]-piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆;

(33a) tieno[3,2-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆;

(33b) 4,5-di-hidrotieno[3,2-c]-piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆;

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

(40a) isoquinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos;

(40b) 1,2-di-hidroisoquinolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆;

(42a) quinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos;

(43a) 1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes

seleccionados no grupo que consiste em aralalquilo (por exemplo, fenil-alquilo C₁₋₆, etc.), piridil-alquil C₁₋₆ e oxo;

(44) 1,2-di-hidroquinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos; e

(53) 2,3-di-hidrobenzo-[d]-imidazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆ e oxo.

Item 7. Um composto de diazepina ou um seu sal, de acordo com o item 6, em que R⁶ e R⁷ representam, cada um, independentemente, fenilo, piridilo, pirazolilo, indolilo, 4,5-di-hidrofuro[3,2-c]piridilo e 1,2-di-hidroisoquinolilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo, alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ e (alquil inferior)-sulfonilamino.

Item 8. Um composto de diazepina ou um seu sal, de acordo com o item 7, que se selecciona no grupo que consiste nos compostos que se seguem:

1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(piridin-4-il-metil)amino}propil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona,

1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(piridin-4-il-metil)amino}etil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona,

1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-(2-metilpiridin-3-il-metil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-

etil]amino}etil)-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]di-
azepino-2,4-diona,
1-etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-
furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-metilpiridin-3-
ilmetil)amino]etil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]di-
azepino-2,4-diona,
1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(2-metilpiridin-3-il-
metil)-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)etil]amino}-
metil)-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-di-
ona,
N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-
hidro-1H-benczo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-4-metil-
N-(2-piridin-3-iletel)benzamida,
N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-
hidro-1H-benczo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-(2-
piridin-3-iletel)benzeno-sulfonamida,
7-{[N-benzil-N-(2-piridin-3-iletel)amino]metil}-1-
etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]-di-
azepino-2,4-diona,
N-(2-{[(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-
tetra-hidro-1H-benczo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)(2-
piridin-3-iletel)amino]metil}fenil)metano-
sulfonamida,
7-{[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-
5-il)etil]-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-
amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-
benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona,
1-Etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-
(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-
amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b]-
[1,4]diazepino-2,4-diona,
1-Etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-
(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-

amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b]-
[1,4]diazepino-2,4-diona,
N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-
hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-2-(1-
metil-1H-indol-3-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)-
acetamida.

Item 9. Um composto de diazepina, de acordo com o item 8, que se selecciona no grupo que consiste nos compostos que se seguem: di-cloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-N-(piridin-4-ilmetil)amino}propil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona, di-cloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(piridin-4-ilmetil)amino}-etil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona, di-cloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}etil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona, di-cloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona, cloridrato de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-4-metil-N-(2-piridin-3-iletetil)benzamida, N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-(2-piridin-3-iletetil)benzeno-sulfonamida, cloridrato de 7-{[N-benzil-N-(2-piridin-3-iletetil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona, dicloridrato de N-(2-{[(1-etil-3,3,5-trimetil-

2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)(2-piridin-3-iletíl)amino}metil}fenil)metano-sulfonamida, 7-{[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-il-metil)amino}metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona, 1-etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona, 1-etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona e cloridrato de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]-diazepin-7-ilmetil)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-piridin-3-iletíl)acetamida.

Item 10. Um composto de diazepina ou um seu sal, de acordo com o item 1, em que Y¹ e Y² representam, cada um -CH=.

Item 11. Uma composição farmacêutica compreendendo um composto de diazepina ou um seu sal, de acordo com um qualquer dos itens 1 a 10 e um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacológico.

Item 12. Uma composição farmacêutica, de acordo com o item 11, para a prevenção e/ou o tratamento de arritmia.

Item 13. Um composto de diazepina ou um seu sal, de acordo com um qualquer dos itens 1 a 10, para se utilizar na prevenção e/ou no tratamento de arritmia.

Item 14. Utilização de um composto de diazepina ou de um seu sal, de acordo com um qualquer dos itens 1 ou 10, para a produção de uma composição farmacêutica.

Os grupos representados por R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , A^1 , X_A , X_B , Y^1 e Y^2 ou os seus substituintes, na presente memória descritiva, estão descritos a seguir.

A expressão "um ou mais" pode ser, preferencialmente 1 a 6, mais preferencialmente 1 a 3.

Exemplos de "alquilo inferior" incluem grupos alquilo lineares ou ramificados com 1 a 6 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, iso-hexilo e 3-metilpentilo.

Exemplos de "alquileno" incluem grupos alquileno lineares ou ramificados com 1 a 12 átomos de carbono, tal como os seguintes: "alquileno inferior", heptametileno, octametileno, decametileno e dodecametileno.

Exemplos de "alquileno inferior" incluem grupos alquileno lineares ou ramificados com 1 a 6 átomos de carbono, tais como metileno, etileno, trimetileno, 2-metiltrimetileno, 2,2-dimetiltrimetileno, 1-metiltrimetileno, metilmetileno, etilmetileno, dimetilmetileno, tetrametileno, pentametileno e hexametileno.

Exemplos de "alcenileno" incluem grupos alcenileno lineares ou ramificados com 2 a 12 átomos de carbono, tal como os seguintes "alcenileno inferior", heptenileno, octenileno, decenileno e dodecenileno.

Exemplos de "alcenileno inferior" incluem grupos alcenileno lineares ou ramificados com 2 a 12 átomos de carbono, tais como etenileno, propenileno, butenileno, pentenileno e hexenileno.

Exemplos de "ciclo-alquilo inferior" incluem grupos ciclo-alquilo lineares ou ramificados com 3 a 8 átomos de carbono, preferencialmente 3 a 7 átomos de carbono, tais como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclo-hexilo, ciclopropilmetilo e ciclo-hexilmetilo.

Exemplos de "alcoxi inferior" incluem grupos alcoxi lineares ou ramificados com 1 a 6 átomos de carbono, tais como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, terc-butoxi, sec-butoxi, n-pentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, iso-hexiloxi e 3-metilpentiloxi.

Exemplos de "halogéneo" são flúor, cloro, bromo e iodo.

Exemplos de "alquilenodioxí inferior" incluem grupos alquilenodioxí lineares ou ramificados com 1 a 4 átomos de carbono, tais como metilenodioxí, etilenodioxí, trimetilenodioxí e tertrametilenodioxí.

Exemplos de "alcanoóilo inferior" incluem grupos alcanoóilo lineares ou ramificados com 1 a 6 átomos de carbono, tais como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoóilo, terc-butilcarbonilo e hexanoóilo.

Exemplos de "alcoxicarbonilo inferior" incluem grupos (alcoxi lineares ou ramificados com 1 a 6 átomos de carbono)-carbonilo, tais como metoxicarbonilo, etoxi-

carbonilo, propoxycarbonilo, butoxycarbonilo, isobutoxycarbonilo e terc-butoxycarbonilo.

Exemplos de "grupo aralquilo" incluem grupos alquilo inferiores substituídos com um ou mais grupos arilo, tais como benzilo e fenetilo. Exemplos de "grupo orgânico" incluem grupos alquilo inferior, ciclo-alquilo inferior, arilo e heterocíclico, cada um dos quais está eventualmente substituído.

Exemplos de "grupo arilo" incluem grupos arilo monocíclicos ou policíclicos, tais como fenilo, tolilo, xililo e naftilo.

Exemplos de "grupo aroílo" incluem benzoílo e naftilo.

Exemplos de "grupo heterocíclico" incluem grupos heterocíclicos monocíclicos ou policíclicos, saturados ou insaturados contendo pelo menos um hetero-átomo seleccionado no grupo que consiste em oxigénio, enxofre e azoto. Exemplos de grupos heterocíclicos preferidos incluem os grupos (a) a (n) que se seguem:

(a) grupos heteromonocíclicos insaturados com 3 a 8 átomos no núcleo, de preferência com 5 ou 6 átomos no núcleo, contendo 1 a 4 átomos de azoto, por exemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo e os seus N-óxidos, tetra-hidropiridilo (por exemplo, 1,2,3,6-tetra-hidropiridilo), pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por exemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), tetrazolilo (por exemplo, 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), di-hidrotriazinilo (por

exemplo, 4,5-di-hidro-1,2,4-triazinilo, 2,5-di-hidro-1,2,4-triazinilo, etc.), etc.;

(b) grupos heteromonocíclicos saturados com 3 a 8 átomos no núcleo, de preferência com 5 ou 7 átomos no núcleo contendo 1 a 4 átomos de azoto, por exemplo, azetidínilo, pirrolidínilo, imidazolidínilo, piperidilo, pirazolidínilo, piperazinilo, azepanilo, 1,4-diazepanilo, etc.;

(c) grupos heterocíclicos condensados, saturados ou insaturados, com 7 a 12 átomos no núcleo, contendo 1 a 5 átomos de azoto, por exemplo, deca-hidroquinolilo, indolilo, di-hidroindolilo (por exemplo, 2,3-di-hidroindolilo, etc.), isoindolilo, indolizínilo, benzimidazolilo, di-hidrobenzimidazolilo (por exemplo, 2,3-di-hidro-1H-beitzo[d]imidazolilo, etc.), quinolilo, di-hidroquinolilo (por exemplo, 1,4-di-hidroquinolilo, 1,2-di-hidroquinolilo, etc.), tetra-hidroquinolilo (1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo, etc.), isoquinolilo, di-hidroisoquinolilo (por exemplo, 3,4-di-hidro-1H-isoquinolilo, 1,2-di-hidroisoquinolilo, etc.), tetra-hidroisoquinolilo (por exemplo, 1,2,3,4-tetra-hidro-1H-isoquinolilo, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolilo, etc.), carboestirilo, di-hidrocarboestirilo (por exemplo, 3,4-di-hidrocarboestirilo, etc.), indazolilo, benzo-triazolilo (por exemplo benzo[d][1,2,3]triazolilo, etc.), tetrazolpiridilo, tetrazolpiridazinilo (por exemplo, tetrazol[1,5-b]piridazinilo, etc.), di-hidro-triazolopiridazinilo, imidazopiridilo (por exemplo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[4,5-c]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, etc.), naftiridínilo, cinolinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, pirazolo-piridilo (por exemplo, pirazolo[2,3-a]piridilo, etc.), tetra-hidropiridoindolilo (por exemplo, 2,3,4,9-tetra-hidro-1H-

pirido[3,4-b]indolilo, etc.), azabíciclo-octanilo, (por exemplo, (1R,5S)-8-azabíciclo-[3.2.1]-octanilo), etc.;

(d) grupos heteromonocíclicos saturados ou insaturados com 3 a 8 átomos no núcleo, de preferência com 5 ou 6 átomos no núcleo, contendo 1 a 2 átomos de oxigénio, por exemplo, furilo, tetra-hidropiranilo (por exemplo, tetra-hidro-2H-piranilo, etc.), tetra-hidrofurilo, etc.;

(e) grupos heterocíclicos condensados, insaturados, com 7 a 12 átomos no núcleo, contendo 1 a 3 átomos de oxigénio, por exemplo, benzofurilo, di-hidrobenzofurilo (por exemplo 2,3-di-hidrobenzo[b]furilo, etc.), cromanilo, benzodioxanilo (por exemplo, 1,4-benzodioxanilo, etc.), benzodioxolilo (benzo[1,3]dioxolilo, etc.), etc.;

(f) grupos heteromonocíclicos insaturados com 3 a 8 átomos no núcleo, de preferência com 5 ou 6 átomos no núcleo, contendo 1 a 2 átomos de oxigénio e 1 a 3 átomos de azoto, por exemplo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por exemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.), etc.;

(g) grupos heteromonocíclicos saturados com 3 a 8 átomos no núcleo, preferencialmente 5 ou 6 átomos no núcleo, contendo 1 a 2 átomos de oxigénio e 1 a 3 átomos de azoto, por exemplo, morfolinilo, etc.;

(h) grupos heterocíclicos condensados, insaturados, com 7 a 12 átomos no núcleo, contendo 1 a 2 átomos de oxigénio e 1 a 3 átomos de azoto, por exemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzisoxazolilo, di-hidrobenzoxazinilo (por exemplo, 2,3-di-hidrobenz-1,4-oxazinilo, etc.), furopiridilo (por exemplo, furo[2,3-c]piridilo, 6,7-di-hidrofuro[2,3-c]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, 4,5-di-hidrofuro[3,2-c]piridilo, furo[2,3-b]piridilo, 6,7-di-hidrofuro[2,3-b]piridilo, etc.),

furopirrolilo (por exemplo, furo[3,2-b]pirrolilo etc.), etc.;

(i) grupos heteromonocíclicos insaturados com 3 a 8 átomos no núcleo, de preferência com 5 ou 6 átomos no núcleo contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de azoto, por exemplo, tiazolilo, tiazolinilo, tiadiazolilo (por exemplo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, etc.), isotiazolilo, etc.;

(j) grupos heteromonocíclicos saturados com 3 a 8 átomos no núcleo, de preferência com 5 ou 6 átomos no núcleo, contendo 1 a 2 átomos de enxofre e 1 a 3 átomos de azoto, por exemplo, tiazolidinilo, etc.;

(k) grupos heteromonocíclicos insaturados com 3 a 8 átomos no núcleo, de preferência com 5 ou 6 átomos no núcleo contendo um átomo de enxofre, por exemplo, tienilo, etc.

(l) grupos heterocíclicos condensados, insaturados, com 7 a 12 átomos no núcleo, contendo 1 a 3 átomos de enxofre, por exemplo, benztienilo (por exemplo, benzo[b]tienilo, etc.)

(m) grupos heterocíclicos condensados, insaturados, com 7 a 12 átomos no núcleo, contendo 1 a 2 átomos de enxofre, e 1 a 3 átomos de azoto, por exemplo, benztiazolilo, benzotiadiazolilo, tienopiridilo (por exemplo, tieno[2,3-c]piridilo, 6,7-di-hidrotieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, 4,5-di-hidro-tieno[3,2-c]piridilo, tieno[2,3-b]piridilo, 6,7-di-hidro-tieno[2,3-b]piridilo, 4,5,6,7-tetra-hidrotieno[2,3-c]piridilo, etc.), imidazotiazolilo (por exemplo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, etc.), di-hidroimidazotiazolilo (por exemplo, 2,3-di-hidroimidazo[2,1-b]tiazolilo, etc.), tienopirazinilo (por exemplo, tieno[2,3-b]pirazinilo, etc.), etc.; e

(n) grupos espiro heterocíclicos saturados ou insaturados com 7 a 12 átomos no núcleo, contendo 1 a 2 átomos de azoto, por exemplo, azaspioundecanilo (por exemplo, 3-azaspiro[5.5]undecanilo), etc.; e similares.

em que os referidos grupos heterocíclicos podem estar substituídos com um ou mais substituintes apropriados.

Exemplos de grupos heterocíclicos mais preferidos incluem piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, 2,3-di-hidroimidazo[2,1-b]tiazolilo, benzo-tiazolilo, indolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, benzotienilo, benzimidazolilo, 2,3-di-hidrobenzimidazolilo, 2,3-di-hidrobenzo[b]furilo, benzofurilo, indazolilo, furo[2,3-c]piridilo, 6,7-di-hidrofuro[2,3-c]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, 4,5-di-hidrofuro[3,2-c]piridilo, furo[2,3-b]piridilo, 6,7-di-hidrofuro[2,3-b]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, 6,7-di-hidrotieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, 4,5-di-hidrotieno[3,2-c]piridilo, tieno[2,3-b]piridilo, 6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzisoxazolilo, pirazolo[2,3-a]piridilo, indolizinilo, 2,3-di-hidroindolilo, isoquinolilo, 1,2-di-hidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-1H-isoquinolilo, carboestirilo, 3,4-di-hidrocarboestirilo, quinolilo, 1,4-di-hidroquinolilo, 1,2-di-hidroquinolilo, 3,4-di-hidroquinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo, pirido[3,4-d]imidazolilo, pirido[2,3-d]imidazolilo, cromanilo, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolilo, 3,4-di-hidro-1H-isoquinolilo, 3,4-di-hidroisoquinolilo, naftiridinilo, 1,4-benzodioxanilo, cinolinilo, quinoxalinilo, 2,3-di-

hidrobenz-1,4-oxazinilo, azetidínilo, 1,2,4-oxadiazolilo e azepanilo, cada um dos quais está eventualmente substituído.

Substituintes do "grupo arilo que está eventualmente substituído", representados por R^6 e R^7 , são, independentemente um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em:

- (a1) ciano;
- (a2) hidroxilo;
- (a3) halogéneo;
- (a4) alquilo inferior eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em halogéneo, hidroxilo, alcoxi inferior, imidazolilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo e morfolínilo;
- (a5) alcoxi inferior eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em amino e (alquil inferior)-amino;
- (a6) piridilo;
- (a7) tienilo;
- (a8) piperazinilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;
- (a9) fenilo;
- (a10) pirazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;
- (a11) pirimidínilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;
- (a12) piperidilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;
- (a13) furilo;
- (a14) carboxi;
- (a15) (alcoxi inferior)-carbonilo;

(a16) amino eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alcanóilo inferior e (alquil inferior)-sulfonilo;
(a17) (alquil inferior)-tio;
(a18) triazolilo;
(a19) imidazolilo;
(a20) pirrolidinilo eventualmente substituído com um ou mais oxo;
(a21) (alquil inferior)-sulfonilo;
(a22) alcilenodioxo eventualmente substituído com um ou mais halogéneos;
(a23) nitro;
(a24) oxazolilo;
(a25) tiazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;
(a26) alcanóilo inferior;
(a27) sulfo; e
(a28) morfolinilo.

Substituintes do "grupo herocíclico que está eventualmente substituído" representados por R^6 e R^7 são, independentemente, um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em:

(h1) oxo;
(h2) alquilo inferior eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em (h2-1) a (h2-10) que se seguem:

(h2-1) halogéneo;
(h2-2) hidroxilo;
(h2-3) amino eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em

alquilo inferior, cicloalquilo inferior e alcanóilo inferior;

(h2-4) piridilo;

(h2-5) alcanóiloxi inferior;

(h2-6) alcoxi inferior;

(h2-7) ariloxi;

(h2-8) pirimidinilo;

(h2-9) pirrolidinilo eventualmente substituído com um ou mais hidroxilo; e

(h2-10) imidazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(h3) cicloalquilo inferior;

(h4) alcoxi inferior eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em piridilo e arilo;

(h5) arilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior eventualmente substituído com um ou mais halogéneos; alcoxi inferior; alcanóilo inferior; hidroxilo; halogéneo; carboxi, (alcoxi inferior)-carbonilo; amino; (alquil inferior)-amino, arilo e ciano;

(h6) aralquilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanóilo inferior, hidroxilo, halogéneo, carboxilo, (alcoxi inferior)-carbonilo, amino, (alquil inferior)-amino, ciano e oxo;

(h7) grupo heterocíclico eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior, alcoxi inferior, alcanóilo inferior, hidroxilo, halogéneo, carboxi, (alcoxi inferior)-carbonilo, (alquil inferior)-amino, ciano e oxo;

- (h8) hidroxilo;
- (h9) halogéneo;
- (h10) carboxi;
- (h11) alcanóilo inferior;
- (h12) alcoxicarbonilo inferior;
- (h13) alcilenodioxo inferior;
- (h14) ciano;
- (h15) nitro;
- (h16) sulfo;
- (h17) amino eventualmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior, arilo, aroílo, (alquil inferior)-sulfonilo e alcanóilo inferior;
- (h18) (alquil inferior)-tio;
- (h19) (alquil inferior)-sulfonilo; e
- (h20) ariloxi.

Os substituintes preferidos, representados por R^6 e R^7 seleccionam-se, cada um, independentemente, no grupo que consiste nos substituintes (1) a (54) que se seguem:

- (1) hidrogénio
- (2) alquilo inferior
- (3) cicloalquilo inferior eventualmente substituído com um ou mais fenil-alcoxi inferior;
- (4) fenilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em (4-1) a (4-21) que se seguem:

- (4-1) ciano;
- (4-2) hidroxilo;
- (4-3) halogéneo;
- (4-4) alquilo inferior eventualmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que

consiste em halogéneo, hidroxilo, alcoxi inferior, imidazolilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo e morfolinilo;

(4-5) alcoxi inferior eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em amino e (alquil inferior)-amino;

(4-6) piridilo;

(4-7) tienilo;

(4-8) piperazinilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(4-9) fenilo;

(4-10) pirazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(4-11) pirimidinilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(4-12) piperidilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(4-13) furilo;

(4-14) carboxi;

(4-15) (alcoxi inferior)-carbonilo;

(4-16) amino eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior, alcanóilo inferior e (alquil inferior)-sulfonilo;

(4-17) (alquil inferior)-tio;

(4-18) triazolilo;

(4-19) imidazolilo;

(4-20) pirrolidinilo eventualmente substituído com um ou mais oxo;

(4-21) (alquil inferior)-sulfonilo;

(4-22) (alquilenos inferior)-dioxi eventualmente substituído com um ou mais halogéneos;

(4-23) nitro;

(4-24) oxazolilo;

- (4-25) tiazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;
- (4-26) alcanóilo inferior; e
- (4-27) morfolinilo;
- (5) naftilo;
- (6) furilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior eventualmente substituído com halogéneo, carboxi, sulfo, piridiloxi, (alcoxi inferior)-carbonilo e fenilo;
- (7) tienilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior, (alquilenio inferior)-dioxi, carboxi, halogéneo, piridilo, alcoxi inferior, (alcoxi inferior)-carbonilo oxazolilo e furilo;
- (8) imidazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em fenilo, alquilo inferior e halogéneo;
- (9) pirazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior eventualmente substituído com halogéneo ou alcoxi inferior; ciclo-alquilo inferior; halogéneo; fenilo eventualmente substituído com alcoxi inferior; furilo e tienilo;
- (10) oxazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em fenilo, alquilo inferior e fenilo;
- (11) isoxazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em fenilo, alquilo inferior, tienilo e furilo;
- (12) tiazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior eventualmente substituído com

halogéneo ou alcoxi inferior; fenilo; fenoxi e (alcanoil inferior)-amino;

(13) pirrolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior e (alcoxi inferior)-carbonilo;

(14) triazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(15) piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em (15-1) a (15-14) que se seguem:

(15-1) halogéneo;

(15-2) ciano;

(15-3) amino eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alcanoílo inferior, e (alquil inferior)-sulfonilo;

(15-4) alquilo inferior eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em halogéneo, alcoxi inferior, (alcanoil inferior)-oxi, ciclo-(alquil inferior)-amino, (alquil inferior)-amino, (alcanoil inferior)-amino, hidroxilo e pirrolidinilo eventualmente substituídos com um ou mais hidroxilo;

(15-5) oxo;

(15-6) hidroxilo;

(15-7) alcoxi inferior eventualmente substituído com um ou mais fenilos;

(15-8) pirrolidinilo;

(15-9) alcanoílo inferior;

(15-10) morfolinilo;

(15-11) fenoxi;

(15-12) pirazolilo;

(15-13) tienilo; e

(15-14) N-óxido;

(16) pirimidinilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior e fenilo;

(17) piridazinilo;

(18) pirazinilo eventualmente substituído com um ou mais fenil-alcoxi inferior;

(19) imidazo[2,1-b]tiazolilo eventualmente substituído com um ou mais halogéneos;

(20) tieno[2,3-b]pirazinilo;

(21) 2,3-di-hidroimidazo[2,1-b]tiazolilo eventualmente substituído com um ou mais fenilos;

(22) benzotiazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(23) indolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior, alcanóilo inferior e halogéneo;

(24) imidazo[1,2-a]piridilo ou imidazo[1,5-a]piridilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(25) benzotienilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(26) benzimidazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(27) 2,3-di-hidrobenczo[b]furilo;

(28) benzofurilo eventualmente substituído com um ou mais halogéneos;

(29) indadazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(30) furo[2,3-c]piridilo ou 6,7-di-hidrofuro[2,3-c]-piridilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados

no grupo que consiste em oxo e alquilo inferior eventualmente substituídos com alcoxi inferior;

(31) furo[3,2-c]piridilo ou 4,5-di-hidrofuro[3,2-c]-piridilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo, alquilo inferior eventualmente substituído com halogéneo ou alcoxi inferior, halogéneo, furilo, piridilo e fenilo cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em amino e alcoxi inferior;

(32) tieno[2,3-c]piridilo ou 6,7-di-hidrotieno[2,3-c]-piridilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo inferior;

(33) tieno[3,2-c]piridilo ou 4,5-di-hidrotieno[3,2-c]-piridilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo inferior;

(34) tieno[2,3-b]piridilo;

(35) benzo[1,3]dioxolilo eventualmente substituído com um ou mais halogéneos;

(36) benzisoxazolilo;

(37) pirazol[2,3-b]piridilo;

(38) indolizinilo;

(39) 2,3-di-hidroindolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo, alquilo inferior e alcanóilo inferior;

(40) isoquinolilo ou 1,2-di-hidroisoquinolilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior, halogéneo e oxo;

(41) 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxo;

- (42) quinolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em amino eventualmente substituído com um ou dois alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior e oxo;
- (43) 1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior, piridil-alquilo inferior, aralquilo (por exemplo, fenil-alquilo inferior), alcoxi inferior e oxo;
- (44) 1,2-hidroquinolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em amino eventualmente substituído com um ou dois alquilo inferior, alcoxi inferior, alquilo inferior e oxo;
- (45) cromanilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;
- (46) 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos;
- (47) 3,4-di-hidroisoquinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos;
- (48) naftiridinilo;
- (49) 1,4-benzodioxanilo;
- (50) cinolinilo;
- (51) quinoxalinilo;
- (52) 2,3-di-hidrobenz-1,4-oxazinilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior e oxo;
- (53) 2,3-di-hidro-1H-benzo-[d]-imidazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior e oxo; e
- (54) piperiilo eventualmente substituído com um ou mais aril-carbonilos (por exemplo, fenil-carbonilo).

Exemplos dos substituintes mais preferidos representados por R⁶ e R⁷ incluem os substituintes que se seguem (1), (4a), (6a), (7a), (8a), (9a), (10a), (11a), (12a), (15a), (16a), (17), (18), (23a), (24a), (24b), (26), (29), (30a), (30b), (31a), (31b), (32a), (32b), (33a), (33b), (35a), (40a), (40b), (42a), (43a), (44a) e (53):

(1) hidrogénio

(4a) fenilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste no seguinte (4-1), (4-2), (4a-4), (4a-5), (4-10), (4a-16), (4-18), (4-19), (4-23), (4-26) e 4-27:

(4-1) ciano;

(4-2) hidroxilo;

(4a-4) alquilo inferior eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em halogéneo, hidroxilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo, alcoxi inferior, imidazolilo e morfolinilo;

(4a-5) alcoxi inferior;

(4-10) pirazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(4a-16) amino eventualmente substituído com um ou mais (alquil inferior)-sulfonilo;

(4-18) triazolilo

(4-19) imidazolilo;

(4-23) nitro;

(4-26) alcanóilo inferior; e

(4-27) morfolinilo;

(6a) furilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior; eventualmente substituído com halogéneo;

(7a) tienilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(8a) imidazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(9a) pirazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior; eventualmente substituído com alcoxi inferior;

(10a) oxazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(11a) isoxazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(12a) tiazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior; eventualmente substituído com halogéneo;

(15a) piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste no seguinte (15-1) a (15-5), (15a-7), (15-9), (15-11), (15-12) e (15-14):

(15-1) halogéneo;

(15-2) ciano;

(15-3) amino eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alcanóilo inferior, e (alquil inferior)-sulfonilo;

(15-4) alquilo inferior eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em halogéneo, alcoxi inferior, (alcanoil inferior)-oxi, ciclo-(alquil inferior)-amino, (alquil inferior)-amino, (alcanoil inferior)-amino, hidroxilo e pirrolidinilo,

eventualmente substituídos com um ou mais hidroxilo;

(15-5) oxo;

(15a-7) alcoxi inferior;

(15-9) alcanóilo inferior;

(15-11) fenoxi;

(15-12) pirazolilo; e

(15-14) N-óxido;

(16a) pirimidinilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(17) piridazinilo;

(18) pirazinilo eventualmente substituído com um ou mais fenil-alcoxi inferior;

(23a) indolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(24a) imidazol[1,2-1]piridilo;

(24b) imidazo[1,5-a]piridilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(26) benzimidazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(29) indazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo inferior;

(30a) furo[2,3-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo inferior;

(30b) 6,7-di-hidrofuro[2,3-c]piridilo o eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo inferior;

(31a) furo[3,2-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo inferior;

(31b) 4,5-di-hidrofuro[3,2-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados

no grupo que consiste em oxo e alquilo inferior, eventualmente substituídos com halogéneo ou alcoxi inferior;

(32a) tieno[2,3-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo inferior;

(32b) 6,7-di-hidrotieno[2,3-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em grupos oxo e alquilo inferior;

(33a) tieno[3,2-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo inferior;

(33b) 4,5-di-hidrotieno[3,2-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo inferior;

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

(40a) isoquinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos;

(40b) 1,2-di-hidroisoquinolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo inferior;

(42a) quinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos;

(43a) 1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em aralquilo (por exemplo, fenil-alquilo inferior, piridil-alquil inferior e oxo;

(44a) 1,2-di-hidroquinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos; e

(53) 2,3-di-hidrobenzo-[d]-imidazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo inferior e oxo;

A seguir descrevem-se modalidades preferidas do composto de diazepina de fórmula (1).

R^1 , R^2 , R^3 e R^4 representam, cada um, independentemente, hidrogénio, alquilo inferior, cicloalquilo inferior ou (alcoxi inferior)-alquilo inferior e, preferencialmente, hidrogénio, alquilo C_{1-6} (por exemplo, metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, iso-butilo e sec-butilo), cicloalquilo C_{1-6} (por exemplo, ciclopropilo, ciclopropilmetilo, ciclopentilo e ciclo-hexilo) ou (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} (por exemplo, 2-metoxietilo e 2-etoxietilo). Tanto Y^1 como Y^2 representam $-C=$.

A^1 representa alquilenos inferiores e, preferencialmente, alquilenos C_{1-6} tal como metileno, etileno, trimetileno ou tetrametileno. X_A e X_B representam, cada um, independentemente, alquilenos inferiores, que representam preferencialmente alquilenos C_{1-6} tal como, metileno, etileno, trimetileno ou tetrametileno; uma ligação; $-CO-$; ou $-SO_2-$.

R^6 e R^7 representam, cada um, independentemente, um grupo seleccionado entre (1), (4a), (6a), (7a), (8a), (9a), (10a), (11a), (12a), (15a), (16a), (17), (18), (23a), (24a), (24b), (26), (29), (30b), (31b), (32b), (33b), (35a), (40b), (42a), (43a), (44a) e (53):

Exemplos de X_A e X_B incluem uma ligação, alcileno inferior, alcenileno inferior, $-CO-$, $-SO_2-$, $-(\text{alcileno inferior})-SO_2-$, $-(\text{alcileno inferior})-CO-$, $-(\text{alcenileno inferior})-CO-$, $-(\text{alcileno inferior})-CO-N(\text{alquil inferior})-(\text{alcileno inferior})-$, $-N(\text{alquil inferior})-(\text{alcileno inferior})-$, $-CO-N(\text{alquil inferior})-(\text{alcileno inferior})-$, $-O-(\text{alcileno inferior})-$, $-N(\text{fenil-alquil inferior})-(\text{alcileno inferior})-$, $-CO-(\text{alcileno inferior})-CO-$, $-CO-NH-(\text{alcileno inferior})-$, $-(\text{alcileno inferior})-N(\text{alquil inferior})-$.

inferior)-(alcileno inferior)-, -(alcileno inferior)-N(alquil inferior)-(alcileno inferior)-O-, -(alcileno inferior)-NH-(alcileno inferior)-, -(alcileno inferior)-SO₂-NH-(alcileno inferior)-, -N(alquil inferior)-CO-(alcileno inferior)-, -N(alquil inferior)-(alcileno inferior)-CO-, -N(alquil inferior)-(alcileno inferior)-N(alquil inferior)-(alcileno inferior)-, -N(fenil)-(alcileno inferior)-CO-, -N(fenil)-(alcileno inferior)-CO-, -NH-CO-, -NH-CO-(alcileno inferior)-, -NH-(alcileno inferior)-, -O-(alcileno inferior)-CO-N(alquil inferior)-(alcileno inferior)-, -O-(alcileno inferior)-CO-, -NH-(alcileno inferior)-CO-N(alquil inferior)-(alcileno inferior)-, -S-(alcileno inferior)-CO-N(alquil inferior)-(alcileno inferior)-, -SO₂-N(alquil inferior)-(alcileno inferior)-, -SO₂-NH-(alcileno inferior)-, -(alcenileno inferior)-CO-N(alquil inferior)-(alcileno inferior)-, (alcileno inferior)-N(fenil-alquil inferior)-(alcileno inferior)-, -N(fenil-alquil inferior)-(alcileno inferior)-, -N(fenil)-(alcileno inferior)-CO-N(alquil inferior)-(alcileno inferior)- e -CO-(alcileno inferior)-O-CO-(alcileno inferior)-O-.

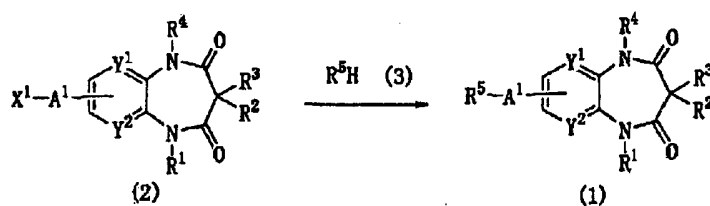
Exemplos preferidos de X_A e X_B incluem uma ligação, alquileno inferior, alcenileno inferior, -CO-, -SO₂-, -(alcenileno inferior)-SO₂-, -(alcenileno inferior)-CO-, -(alcenileno inferior)-CO-, -(alcileno inferior)-CO-N(alquil inferior)-(alcileno inferior)-, -N(alquil inferior)-(alcileno inferior)-, -CO-N(alquil inferior)-(alcileno inferior)- e -O-(alcileno inferior)-.

Cada uma das duas ligações em X_A pode estar ligada a R¹ ou N e cada uma das duas ligações em X_B pode estar ligada a R² ou N.

O anel formado quando R^6 e R^7 se ligam com o grupo da vizinhança $-X_A-N-X_B-$ é um grupo heterocíclico contendo azoto, tendo eventualmente com um ou mais substituintes. Exemplos de grupos heterocíclicos contendo azoto incluem os grupos heterocíclicos (a) a (c), (f) a (j) e (m) a (n) mencionados antes. Exemplos de substituintes de grupos heterocíclicos contendo azoto, eventualmente tendo um ou mais substituintes, incluem os substituintes (h1) a (h20) mencionados antes.

O composto de diazepina da presente invenção, representado pela fórmula (1) ou os seus sais, podem ser facilmente produzidos por especialistas na matéria utilizando o conhecimento técnico, com base nos exemplos e nos exemplos de referência da presente memória descritiva. Por exemplo, o composto de diazepina ou os seus sais podem ser produzidos de acordo com os processos ilustrados nas fórmulas reaccionais que se seguem.

Reacção para obter o composto de fórmula 1



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 , Y^1 e Y^2 têm o significado referido antes e X^1 representa um grupo eliminável.

A reacção do composto de fórmula (2) com o composto de fórmula (3) pode realizar-se num dissolvente inerte ou sem qualquer dissolvente, na presença ou na ausência de um composto básico e/ou um catalisador.

Exemplos de grupos elimináveis representados por X^1 incluem átomos de halogéneo (por exemplo, cloro, bromo, iodo e átomos similares), (alcano inferior)-sulfoniloxi (por exemplo, metano-sulfoniloxi), (alcano inferior)-sulfoniloxi substituído por halogéneo (por exemplo, trifluorometano-sulfoniloxi), arileno-sulfoniloxi (por exemplo, p-tolueno-sulfoniloxi, benzeno-sulfoniloxi), etc.

Exemplos de dissolventes inertes incluem água; éteres tais como dioxano, tetra-hidrofurano, éter dietílico, éter dimetílico de dietileno-glicol e éter dimetílico de etileno-glicol; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, dicloroetano, clorofórmio e tetracloreto de carbono; álcoois inferiores (C_{1-6}) tais como metanol, etanol e isopropanol; cetonas tais como acetona e etil-metil-cetona; dissolventes polares tais como dimetilformamida (DMF), dimetil-sulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica e acetonitrilo; e as respectivas misturas.

Pode-se utilizar, como composto básico, uma vasta variedade de compostos básicos conhecidos. Exemplos desses compostos básicos incluem bases inorgânicas, por exemplo hidróxidos de metais alcalinos tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cézio e hidróxido de lítio; carbonatos de metais alcalinos tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, carbonato de cézio, carbonato de lítio, hidrogenocarbonato de lítio, hidrogenocarbonato de sódio e hidrogenocarbonato de potássio; metais alcalinos tais como sódio e potássio; amida sódica; hidreto de sódio e hidreto de potássio; e bases orgânicas, por exemplo, alcoolatos de metais alcalinos tais como metóxido de sódio, etóxido de sódio,

metóxido de potássio e etóxido de potássio; trietilamina; tripropilamina; piridina; quinolina; 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN); 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); e 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO). Estes compostos básicos podem ser utilizados isoladamente ou em combinação de dois ou mais.

Exemplos de catalisadores incluem compostos de paládio, tais como acetato de paládio, bis(tributil-estanho)/bis(dibenzilidenoacetona)-paládio, iodeto de cobre/2,2'-bipiridilo, bis-(dibenzilidenoacetona)-paládio, iodeto de cobre/dicloreto de bis-(trifenilfosfino)-paládio, tris(dibenzilidenoacetona)-dipaládio, R-tris-(dibenzilidenoacetona)-dipaládio, S-tris-(dibenzilidenoacetona)-dipaládio, acetato de paládio(II), [1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno]-dicloropaládio(II) e tetraquis-(trifenilfosfino)-paládio.

Podem utilizar-se aditivos (ligandos, etc.) em conjunto com o catalisador. Exemplos do aditivo incluem compostos tais como R-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (R-BINAP), S-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (S-BINAP), RAC-2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftil (RAC-BINAP) e 2,2-bis(difenilimidazolidinilideno), compostos de xanteno tal como 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno e boratos tais como tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina e as suas misturas.

A reacção anterior pode ser realizada por meio da adição, ao sistema de reacção, conforme necessário, de um iodeto de metal alcalino que servirá como acelerador da reacção, tal como iodeto de potássio e iodeto de sódio.

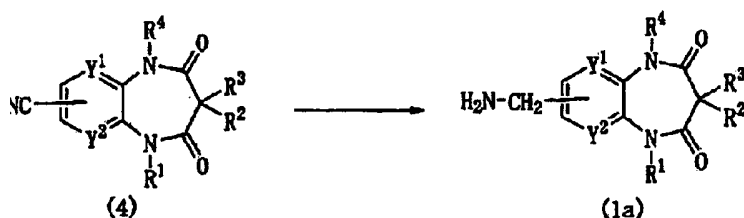
O composto de fórmula (3) é utilizado, normalmente, numa quantidade de pelo menos 0,5 moles e, preferencialmente, cerca de 0,5 a cerca de 10 moles, por mole do composto de fórmula (2).

A quantidade de composto básico, normalmente, é de 0,5 a 10 mole e, preferencialmente 0,5 a 6 moles, por mole do composto de fórmula (2).

O catalisador é utilizado, de forma apropriada numa quantidade típica de catalisador, de preferência 0,0001 a 1 moles e, mais preferencialmente 0,001 a 0,5 moles, por mole do composto (2).

A reacção realiza-se, normalmente, a uma temperatura de 0 a 250 °C e, preferencialmente, de 0 a 200 °C e está completa, normalmente, em cerca de 1 a cerca de 80 horas.

Reacção da fórmula 2



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^1 e Y^2 têm o significado anterior.

A reacção que converte o composto de fórmula (4) no composto de fórmula (1a) pode ser realizada por redução catalítica do composto de fórmula (4) num dissolvente apropriado, na presença de um agente redutor de hidrogenação catalítica.

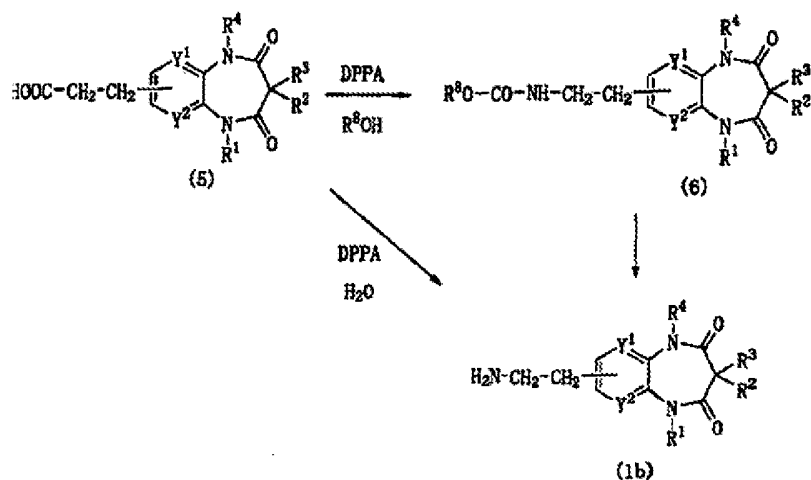
O dissolvente não está limitado, desde que não afecte adversamente a reacção de redução. Exemplos desses dissolventes incluem ácidos carboxílicos tais como ácido fórmico e ácido acético; éteres tais como dioxano, tetra-hidrofurano, éter dietílico, éter dimetílico de dietileno-glicol e éter dimetílico de etileno-glicol; e álcoois inferiores (por exemplo, álcoois C₁₋₆) tais como metanol, etanol e isopropanol.

Exemplos de agentes de redução de hidrogenação catalítica incluem negro de paládio, paládio em carbono, óxido de platina, negro de platina e níquel de Raney.

A quantidade de agente de redução de hidrogenação catalítica é, normalmente, de 0,1 a 40 % em peso e, preferencialmente 1 a 20 % em peso, com base no composto de fórmula (4).

A reacção pode ser normalmente realizada em atmosfera de hidrogénio, a uma pressão atmosférica de cerca de 20 atm e, preferencialmente a uma pressão atmosférica até 10 atm; ou na presença de um dador de hidrogénio tal como ácido fórmico, formiato de amónio, ciclo-hexeno ou hidrato de hidrazina. Na reacção, a temperatura pode ser, normalmente, de cerca de -30 a cerca de 100 °C e, preferencialmente, cerca de 0 a cerca de 60 °C.

Reacção da fórmula 3



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^1 e Y^2 têm o significado dado antes; e R^8 representa alquilo inferior.

A reacção de conversão do composto de fórmula (5) no composto de fórmula (6) pode realizar-se num dissolvente inerte genérico ou sem utilizar qualquer dissolvente, na presença de um composto de azida, um composto básico e um álcool inferior (C_{1-6}) (R^8OH).

Exemplos de "alquilo inferior", representado por R^8 incluem grupos alquilo lineares ou ramificados com 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo e terc-butilo, sendo preferido o terc-butilo.

Exemplos de dissolventes inertes incluem éteres tais como dioxano, tetra-hidrofurano, éter dietílico, éter dimetílico de dietileno-glicol e éter dimetílico de etileno-glicol; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, dicloroetano, clorofórmio e tetra-cloreto de carbono; e as suas misturas.

Exemplos de compostos de azida incluem azida sódica, azida de lítio e azida de difenilfosforilo (DPPA).

Exemplos de compostos básicos utilizáveis incluem bases orgânicas tais como trietilamina; tripropilamina; diisopropiletilamina; piridina; quinolina; 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN); 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); e 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

A temperatura de reacção não está limitada e a reacção realiza-se normalmente em condições convencionais.

Na reacção, a azida carboxílica é produzida a partir do composto carboxílico de fórmula (5) e um composto de azida e a azida carboxílica sofre o subsequente rearranjo de Curtius para produzir um isocianato. O isocianato reage com um álcool inferior (C_{1-6}) (R^8OH) para produzir um composto de uretano de fórmula (6).

Em seguida, a reacção que converte o composto de fórmula (6) no composto de fórmula (1b) pode ser realizada por solvólise, num dissolvente apropriado, na presença de um composto ácido ou básico.

Exemplos de dissolventes utilizáveis incluem água; álcoois inferiores (C_{1-6}) tais como metanol, etanol, isopropanol e terc-butanol; cetonas tais como acetona e metil-etil-cetona; éteres tais como éter dietílico, dioxano, tetra-hidrofurano, monoglima e diglima; ácidos alifáticos tais como ácido acético e ácido fórmico; ésteres tais como acetato de metilo e acetato de etilo; hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, dicloroetano e tetracloreto de carbono; dimetil-

sulfóxido, N,N-dimetilformamida, triamida hexametil-fosfórica e as suas misturas.

Exemplos de ácidos incluem ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido bromídrico; e ácidos orgânicos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido tioglicólico, ácido trifluoroacético e ácidos sulfônicos tais como ácido p-tolueno-sulfônico. Estes ácidos podem ser utilizados isoladamente ou em combinação de dois ou mais.

Exemplos de compostos básicos incluem carbonatos tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio e hidrogenocarbonato de potássio; e hidróxidos de metal tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio e hidróxido de lítio. Estes compostos básicos podem ser utilizados isoladamente ou em combinação de dois ou mais.

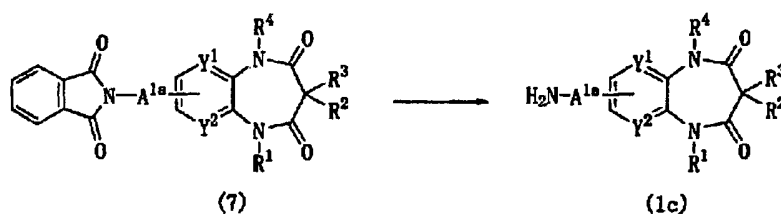
A quantidade de composto básico ou ácido é, normalmente, de pelo menos 1 mole e, preferencialmente, cerca de 1 a cerca de 10 moles, por mole do composto de fórmula (6).

A reacção de solvólise (particularmente a hidrólise) prossegue, com vantagem, normalmente a cerca de 0 até cerca de 200 °C e, preferencialmente, a cerca de 0 a cerca de 150 °C e normalmente está completa entre cerca de 10 minutos e cerca de 80 horas.

Particularmente, quando R⁸ representa terc-butilo, pode realizar-se facilmente a solvólise utilizando os ácidos mencionados antes (particularmente ácido clorídrico e similares) para produzir o composto de fórmula (1b).

Alternativamente, o composto de fórmula (5) poder ser directamente convertido no composto de fórmula (1b). Esta reacção pode ser realizada por reacção do composto de fórmula (5) com um composto de azida, num dissolvente inerte ou sem utilizar qualquer dissolvente, na presença de um composto básico, seguida do tratamento do produto com água. Nesta reacção, produz-se um isocianato a partir do composto carboxílico mencionado antes, de fórmula (5) e um composto de azida e o isocianato é hidrolisado para produzir o composto de amina de fórmula (1b).

Fórmula da reacção 4



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Y^1 e Y^2 têm o significado definido antes; e A^{1a} representa alquilenos inferiores com 3 ou mais átomos de carbono.

Exemplos de "alquilenos inferiores com 3 ou mais átomos de carbono", representados por A^{1a} , incluem grupos alcileno com 3 a 6 átomos de carbono, tal como trimetileno, tetrametileno, pentametileno e hexametileno.

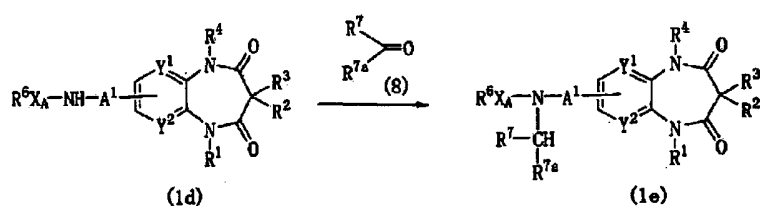
A reacção de conversão do composto de fórmula (7) no composto de fórmula (1c) pode ser realizada fazendo reagir o composto (7) com hidrazina, num dissolvente apropriado ou por hidrólise. Aqui, pode-se utilizar, como hidrazina, um hidrato de hidrazina.

Exemplos de dissolventes utilizados na reacção da hidrazina incluem água; hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano e dicloroetano; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno; éteres tais como éter de dietilo, éter de di-isopropilo, tetra-hidrofurano e dimetoxietano; ésteres tais como acetato de metilo e acetato de etilo; dissolventes polares apróticos tais como N,N-dimetilformamida, dimetil-sulfóxido e triamida hexametilfosfórica; álcoois tais como metanol, etanol, propanol, butanol, 3-metoxi-1-butanol, 2-etoxi-etanol de etilo e 2-etoxietanol de metilo; acetonitrilo; piridina; e as suas misturas.

A quantidade de hidrazina é, normalmente, de pelo menos cerca de 1 mole e, preferencialmente, de cerca de 1 a cerca de 5 moles, por mole do composto de fórmula (7).

A reacção realiza-se, normalmente, a cerca de 0 até cerca de 120 °C e, preferencialmente, a cerca de 0 até cerca de 100 °C e normalmente, está completa em cerca de 0,5 minutos a cerca de 5 horas.

Fórmula da reacção 5



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , X_A , A^1 , Y^1 e Y^2 têm os significados definidos antes; e $\text{R}^{7\text{a}}$ representa hidrogénio ou alquilo inferior.

Exemplos de "alquilo inferior" representados por R^{7a} incluem grupos alquilo lineares ou ramificados com 1 a 6 átomos de carbono, tais como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, terc-butilo, sec-butilo, n-pentilo, neopentilo, n-hexilo, iso-hexilo e 3-metilpentilo.

A reacção entre o composto de fórmula (1d) e o composto de fórmula (8) realiza-se, por exemplo, num dissolvente apropriado ou sem utilizar qualquer dissolvente, na presença de um agente de redução.

Exemplos de dissolventes utilizáveis incluem água; álcoois inferiores (C₁₋₆) tais como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol e etileno-glicol; ácidos alifáticos tais como ácido fórmico e ácido acético; éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, dioxano, monoglima e diglima; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzene, tolueno e xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, dicloroetano, clorofórmio e tetracloreto de carbono; acetonitrilo; e as suas misturas.

Exemplos de agentes de redução incluem ácidos alifáticos tais como ácido fórmico; sais de ácidos alifáticos e metais alcalinos tais como formiato de sódio; agentes de redução de hidreto, tais como boro-hidreto de sódio, cianoboro-hidreto de sódio, triacetoxiboro-hidreto de sódio, trimetoxiboro-hidreto de sódio, hidreto de alumínio e lítio e as suas misturas ou misturas de ácidos alifáticos ou sais de ácidos alifáticos e metais alcalinos com agentes de redução de hidreto; e agentes de redução de hidrogenação catalítica tais como negro de paládio, paládio em carbono, óxido de platina, negro de platina e níquel de Raney.

Quando se utiliza, como agente de redução, um ácido alifático, tal como ácido fórmico ou sais de ácidos alifáticos e metais alcalinos, tais como formiato de sódio, uma temperatura apropriada da reacção está normalmente entre uma temperatura próxima da temperatura ambiente e cerca de 200 °C e, preferencialmente entre cerca de 50 e cerca de 150 °C. A reacção está normalmente completa em cerca de 10 minutos até cerca de 10 horas. Preferencialmente utiliza-se o ácido alifático ou o sal de ácido alifático e metal alcalino, em grande excesso, relativamente ao composto de fórmula (1d).

Quando se utiliza um agente de redução de hidreto, uma temperatura de reacção apropriada é normalmente de cerca de -80 a cerca de 100 °C e, preferencialmente, cerca de -80 a cerca de 70 °C. A reacção está completa normalmente em cerca de 30 minutos até cerca de 60 horas. O agente de redução de hidreto é utilizado, normalmente, numa quantidade de cerca de 1 a cerca de 20 moles e, preferencialmente, cerca de 1 a cerca de 10 moles, por mole do composto de fórmula (1d). Particularmente, quando se utiliza hidreto de alumínio e lítio como um agente de redução de hidreto, é preferível utilizar como dissolvente um éter tal como éter de dietilo, tetra-hidrofurano, dioxano, monoglima ou diglima; ou um hidrocarboneto aromático tal como benzeno, tolueno ou xileno. Pode-se adicionar, ao sistema reaccional, uma amina, tal como trimetilamina, trietilamina ou N-etildi-isopropilamina; ou um peneiro molecular tal como um peneiro molecular de 3A (MS-3A) ou um peneiro molecular de 4A (MS-4A).

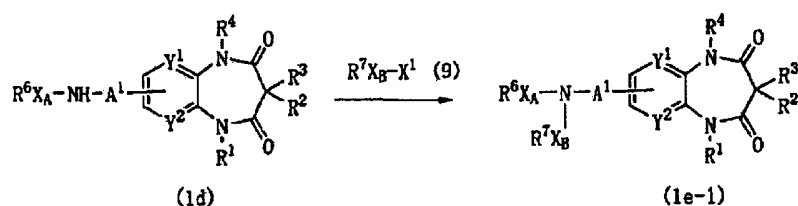
Quando se utiliza um agente de redução de hidrogenação catalítica, a reacção realiza-se, normalmente, a cerca de -30 até cerca de 100 °C e, preferencialmente a cerca de 0 a

cerca de 60 °C, em atmosfera de hidrogénio, a uma pressão normalmente, próxima da pressão atmosférica até cerca de 20 atm e, preferencialmente, próxima da pressão atmosférica até cerca de 10 atm ou na presença de um dador de hidrogénio, tal como ácido fórmico, formiato de amónio, ciclo-hexeno ou hidrato de hidrazina. A reacção está normalmente completa em cerca de 1 até cerca de 12 horas. O agente de redução de hidrogenação catalítica é utilizado, normalmente, numa quantidade de cerca de 0,1 a cerca de 40 % em peso e, preferencialmente, cerca de 1 a cerca de 20 % em peso, com base no composto de fórmula (1d).

Na reacção do composto de fórmula (1d) e o composto de fórmula (8), utiliza-se normalmente o composto de fórmula (8) numa quantidade de pelo menos 1 mole e, preferencialmente, 1 a 5 moles, por mole do composto de fórmula (1d).

O composto de fórmula (8) pode também ser um composto hidratado em que a molécula de água se liga a um grupo carbonilo.

Fórmula da reacção 6



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^6 , R^7 , X_A , X_B , A^1 , X^1 , Y^1 e Y^2 têm os significados anteriores.

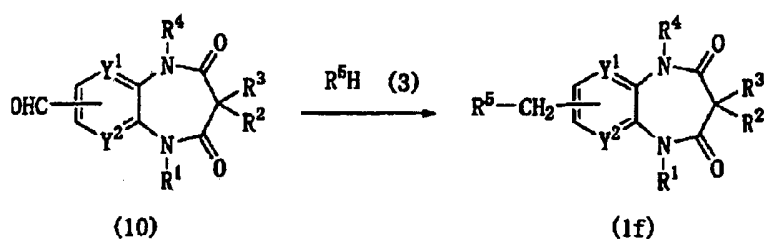
A reacção do composto de fórmula (1d) com o composto de fórmula (9) pode ser realizada nas mesmas condições que

as da reacção do composto de fórmula (2) com o composto de fórmula (3), ilustrada na reacção anterior da fórmula 1.

Alternativamente, a reacção do composto de fórmula (1d) com o composto de fórmula (9) pode ser realizada por meio da conhecida "condensação de Ullmann", etc. A reacção pode ser especialmente e preferencialmente adaptada quando X_B representa uma ligação e R^7 representa arilo ou um grupo heterocíclico (especialmente heterocíclico insaturado) eventualmente substituídos. Por exemplo, a reacção pode ser realizada num dissolvente (por exemplo, tolueno, tetra-hidrofurano (THF), N,N-dimetilformamida (DMF), N-metil-pirrolidona (NMP), dimetil-sulfóxido (DMSO)), na presença de um composto de cobre (por exemplo, óxidos de cobre, halogenetos de cobre tais como iodeto de cobre), um composto básico (por exemplo, terc-butóxido de sódio, K_3PO_4 e Cs_2CO_3) e, se necessário, uma fosfina (por exemplo, tri-fenilfosfina, xantfos, tri-terc-butilfosfina, 2,2'-bis(di-fenilfosfino)-1,1'-binaftilo (BINAP); tetrafluoroborato, N,N'-dimetiletilenodiamina e L-prolina).

A temperatura de reacção não está limitada e a reacção realiza-se normalmente à temperatura ambiente, sob aquecimento.

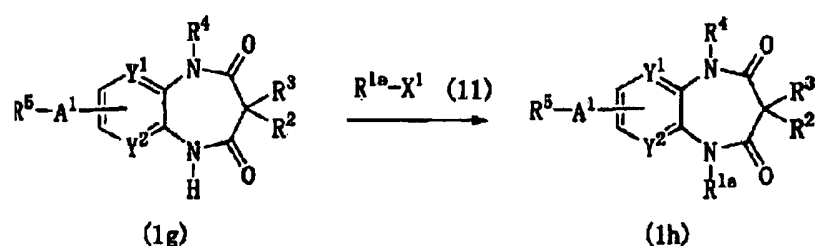
Fórmula da reacção 7



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Y^1 e Y^2 têm os significados anteriores.

A reacção do composto de fórmula (10) com o composto de fórmula (3) pode ser realizada nas mesmas condições que as da reacção do composto de fórmula (1d) com o composto de fórmula (8) ilustrada na reacção anterior da fórmula 5.

Fórmula da reacção 8



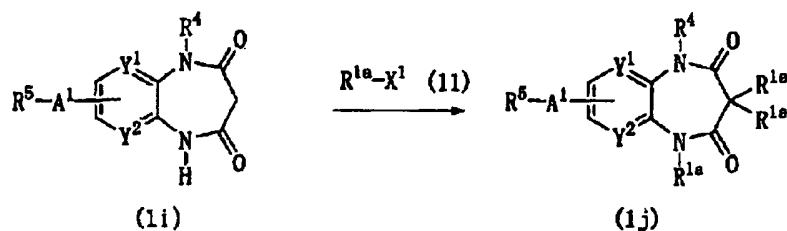
em que R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A^1 , X^1 , Y^1 e Y^2 têm o mesmo significado referido antes e R^{1a} representa alquilo inferior.

Exemplos de "alquilo inferior", representado por R^8 , incluem grupos alquilo lineares ou ramificados com 1 a 6 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo, n-butilo, isobutilo e sec-butilo.

A reacção do composto de fórmula (1g) com o composto de fórmula (11) pode ser realizada nas mesmas condições que as da reacção do composto de fórmula (2) com o composto de fórmula (3), ilustrada na reacção anterior da fórmula 1.

Nesta reacção, quando R^4 representa hidrogénio no composto de fórmula (1g), pode-se obter um composto em as posições 1 e 5 da estrutura de benzodiazepina são simultaneamente substituídas pelo grupo R^{1a} .

Fórmula da reacção 9

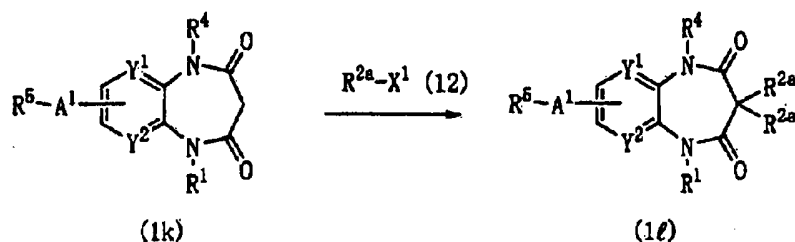


em que R^{1a}, R⁴, R⁵, A¹, X¹, Y¹ e Y² têm os significados anteriores.

A reacção do composto de fórmula (1i) com o composto de fórmula (11) pode ser realizada nas mesmas condições que as da reacção do composto de fórmula (2) com o composto de fórmula (3), ilustrada na reacção anterior da fórmula 1.

Nesta reacção, quando R⁴ representa hidrogénio no composto de fórmula (1i), pode-se obter um composto em que as posições 1, 3 e 5 da estrutura de benzodiazepina estão simultaneamente substituídas pelo grupo R^{1a}.

Fórmula da reacção 10



em que R¹, R⁴, R⁵, A¹, X¹, Y¹ e Y² têm os significados definidos antes; e R^{2a} representa alquilo inferior.

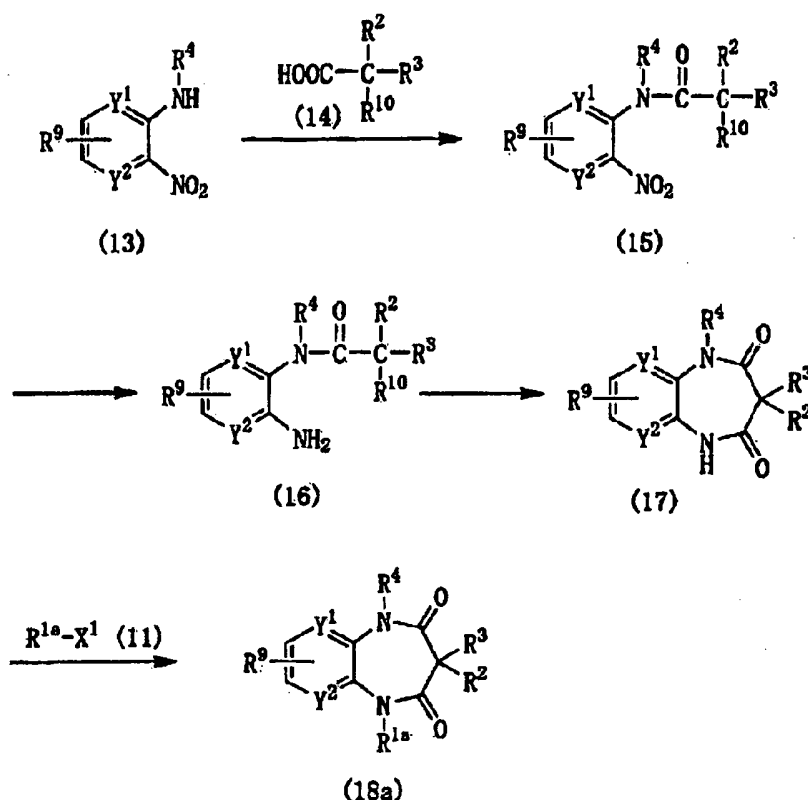
Exemplos de "alquilo inferior", representado por R^{2a} incluem grupos alquilo lineares ou ramificados com 1 a 6

átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo e sec-butilo.

A reacção do composto de fórmula (1k) com o composto de fórmula (11) pode ser realizada nas mesmas condições que as da reacção do composto de fórmula (2) com o composto de fórmula (3), ilustrada na reacção anterior da fórmula 1.

Nesta reacção, quando R^1 e/ou R^4 representam hidrogénio, no composto de fórmula (1i), pode-se obter um composto em que as posições 1, 3 e 5 da estrutura de benzodiazepina estão simultaneamente substituídas pelo grupo R^{2a} .

Fórmula da reacção 11



em que R^2 , R^3 , R^4 , R^{1a} , X^1 , Y^1 e Y^2 têm os significados definidos antes;

R^9 representa alcoxi inferior; e R^{10} representa alcoxi-carbonilo.

Exemplos de "alcoxi inferior", representado por R^{2a} , incluem grupos alcoxi lineares ou ramificados com 1 a 6 átomos de carbono, tais como metoxi e etoxi. Exemplos de "(alcoxi inferior)-carbonilo", representados por R^{10} , incluem grupos (alcoxi C_{1-6})-carbonilo, tal como metoxi-carbonilo e etoxicarbonilo.

Na reacção do composto de fórmula (13) com o composto de fórmula (14), faz-se reagir o composto de fórmula (13) com o composto de ácido carboxílico de fórmula (14), através de uma reacção geral de formação de uma ligação de amida. Podem ser facilmente utilizadas as condições conhecidas das reacções de formação de ligações de amida, nesta reacção de formação de amidas. Por exemplo, podem utilizar-se os processos de reacção que se seguem: (i) um processo misto de anidrido de ácido em que se faz reagir o ácido carboxílico (14) com um halogenocarboxilato de alquilo, para formar um anidrido de ácido misto, que se faz então reagir com a amina (13); (ii) um processo de éster activo, em que se converte o ácido carboxílico (14) num éster activado, tal como um éster de fenilo, éster de p-nitrofenilo, éster de N-hidroxisuccinimida ou éster de 1-hidroxibenzotriazol ou se converte numa amida activada com benzoxazolino-2-tiona e faz-se reagir o éster activado ou a amida activada com amina (13); (iii) um processo de carbodi-imida, em que se submete o ácido carboxílico (14) a uma reacção de condensação com amina (13), na presença de um agente de activação tal como diciclo-hexilcarbodi-imida, 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodi-imida (WSC) ou carbonildi-imidazol; e (iv) outros processos, por exemplo, um processo em que se converte o ácido carboxílico (14) num

anidrido carboxílico, utilizando um agente de desidratação, tal como anidrido acético e se faz reagir o anidrido carboxílico com a amina (13), um processo em que se faz reagir um éster do ácido carboxílico (14) com um álcool inferior (C_{1-6}) com amina (13), a pressão elevada e a temperatura elevada e um processo em que se faz reagir um halogeneto de ácido, do ácido carboxílico (14), isto é, faz-se reagir um halogeneto de ácido carboxílico com a amina (13).

Geralmente, o processo misto de anidrido de ácido (i) realiza-se num dissolvente, na presença ou na ausência de um composto básico. Podem utilizar-se quaisquer dissolventes para processos mistos convencionais de anidridos de ácidos. Exemplos específicos de dissolventes que se podem utilizar incluem hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, dicloroetano e tetracloreto de carbono; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno; éteres tais como éter dietílico, éter di-isopropílico, tetra-hidrofurano e dimetoxietano; ésteres tais como acetato de metilo, acetato de etilo e acetato de isopropilo; dissolventes polares apróticos tais como N,N-dimetilformamida, dimetil-sulfóxido e triamida hexametilfosfórica; e as suas misturas.

Exemplos de compostos básicos que se podem utilizar incluem bases orgânicas tais como trietilamina, trimetilamina, piridina, dimetilanilina, N-etildi-isopropilamina, dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) e 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO); bases inorgânicas, por exemplo, carbonatos tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio e hidrogenocarbonato de potássio; hidróxidos de metal tais

como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio e hidróxido de cálcio; hidreto de potássio; hidreto de sódio; potássio; sódio; amida sódica; e alcoolatos de metal tais como metilato de sódio e etilato de sódio.

Exemplos de halogenocarboxilatos de alquilo que se podem utilizar no processo misto de anidrido de ácido incluem cloroformiato de metilo, bromoformiato de metilo, cloroformiato de etilo, bromoformiato de etilo e cloroformiato de isobutilo. Neste processo, utiliza-se, preferencialmente, o ácido carboxílico (14), um halogenocarboxilato de alquilo e amina (13), em quantidades equimolares, mas cada um dos halogenocarboxilatos de alquilo e o ácido carboxílico (14) também podem ser utilizados numa quantidade de cerca de 1 a cerca de 1,5 moles, por mole da amina (13).

A reacção realiza-se, normalmente, a cerca de -20 até cerca de 150 °C e, preferencialmente, a cerca de 10 até cerca de 50 °C, normalmente durante cerca de 5 minutos até cerca de 30 horas e, preferencialmente, de cerca de 5 minutos a cerca de 25 horas.

O processo (iii) em que se realiza uma reacção de condensação, na presença de um agente de activação, pode realizar-se num dissolvente apropriado, na presença ou na ausência de um composto básico. Os dissolventes e os compostos básicos que se podem utilizar neste processo incluem os mencionados aqui a seguir como dissolventes e compostos básicos utilizáveis no processo em que se faz reagir um halogeneto de ácido carboxílico com a amina (13) mencionada antes, como um dos outros processos (iv). A quantidade apropriada de agente de activação é, normalmente, de pelo menos 1 mole e, preferencialmente de 1

a 5 moles, por mole do composto (13). Quando se utiliza WSC como agente de activação, a adição de 1-hidroxibenzotriazol ao sistema reaccional permite que a reacção prossiga com vantagem. A reacção realiza-se, normalmente, a cerca de -20 até cerca de 180 °C e, preferencialmente, a cerca de 0 até cerca de 150 °C e normalmente está completa em cerca de 5 minutos até cerca de 90 horas.

Quando se utiliza o processo em que se faz reagir um halogeneto de ácido carboxílico com a amina (13) mencionada antes, como um dos outros processos (iv), a reacção realiza-se na presença de um composto básico num dissolvente apropriado. Exemplos de compostos básicos que se podem utilizar incluem uma ampla variedade de compostos básicos conhecidos, tais como os que se utilizam na reacção de Schotten-Baumann descrita antes. Para além dos que se utilizam no processo misto do anidrido de ácido, os dissolventes que se podem utilizar incluem álcoois tais como metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, 3-metoxi-1-butanol, 2-etoxietanol etílico e 2-etoxietanol metílico; acetonitrilo; piridina; acetona; e água. A proporção entre o halogeneto de ácido carboxílico e amina (13) não está limitada e pode ser adequadamente seleccionada a partir de uma vasta gama. Normalmente é apropriado utilizar, por exemplo, pelo menos cerca de 1 mole e, preferencialmente, cerca de 1 a cerca de 5 moles do halogeneto de ácido carboxílico, por mole da amina (13). A reacção realiza-se, normalmente, a cerca de -20 até cerca de 180 °C e, preferencialmente, a cerca de 0 até cerca de 150 °C e normalmente está completa em cerca de 5 minutos até cerca de 30 horas.

A reacção de formação da ligação de amida, ilustrada na fórmula reaccional 11 também pode ser realizada por

reacção do ácido carboxílico (14) com a amina (13), na presença de um composto fosforoso que serve como agente de condensação, tal como trifenilfosfina, difenilfosfinilo clorado, cloridrato de fenil-N-fenilfosforamida, clorofosfato de dietilo, cianofosfato de dietilo, azida difenilfosfórica, cloreto bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico ou similares.

A reacção realiza-se na presença de um dissolvente e um composto básico utilizável para o processo em se faz reagir um halogeneto de ácido carboxílico com a amina (13), normalmente a cerca de -20 até cerca de 150 °C e, preferencialmente, a cerca de 0 até cerca de 100 °C e está normalmente completa em cerca de 5 minutos até cerca de 30 horas. É apropriado utilizar cada um dos agentes de condensação e o ácido carboxílico (14), numa quantidade de pelo menos cerca de 1 mole e, preferencialmente, de cerca de 1 a cerca de 2 moles, por mole de amina (13).

A reacção que converte o composto de fórmula (15) no composto de fórmula (16) pode ser realizada, por exemplo, [1] reduzindo o composto de fórmula (15) num dissolvente apropriado utilizando um agente de redução de hidrogenação catalítica ou [2] reduzindo o composto de fórmula (15), num dissolvente inerte apropriado, utilizando um agente redutor tal como uma mistura de um ácido com um metal ou um sal de metal, uma mistura de um metal ou de um sal de metal com um hidróxido de metal alcalino, sulfureto ou sal de amónio.

Quando no processo [1], se utiliza um agente de redução de hidrogenação catalítica, exemplos de dissolventes utilizáveis são água; ácido acético; álcoois tais como metanol, etanol e isopropanol; hidrocarbonetos tais como n-hexano e ciclo-hexano; éteres tais como

dioxano, tetra-hidrofurano, éter dietílico e éter metílico de dietileno-glicol; ésteres tais como acetato de etilo e acetato de metilo; dissolventes apróticos polares tais como N,N-dimetilformamida; e as suas misturas. Exemplos de agentes de redução de hidrogenação catalítica utilizáveis incluem paládio, negro de paládio, paládio em carbono, platina em carbono, platina, óxido de platina, negro de platina, cromito de cobre e níquel de Raney. O agente de redução utiliza-se, normalmente, numa quantidade de cerca de 0,02 vezes até cerca de um peso igual do composto de fórmula (15). A temperatura da reacção é, normalmente, de cerca de -20 até cerca de 150 °C e, preferencialmente, de cerca de 0 até cerca de 100 °C. A pressão de hidrogénio é normalmente de cerca de 1 a 10 atm. A reacção está normalmente completa em cerca de 0,5 a cerca de 100 horas. Pode-se adicionar, à mistura reaccional, um ácido tal como ácido clorídrico.

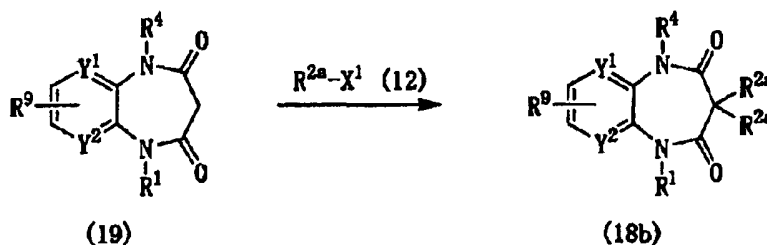
Quando se utiliza o processo [2], pode-se utilizar, como agente redutor, uma mistura de ferro, zinco, estanho ou cloreto de estanho (II), com um ácido inorgânico tal como ácido clorídrico ou ácido sulfúrico; ou uma mistura de ferro, sulfato de ferro (II), zinco ou estanho, com um hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de sódio, um sulfureto tal como sulfureto de amónio, uma solução aquosa de amónia ou um sal de amónio, tal como cloreto de amónio. Exemplos de dissolventes inertes são água; ácido acético; álcoois tais como metanol e etanol; éteres tais como dioxano; e as suas misturas. As condições para a reacção de redução podem ser seleccionadas, apropriadamente, de acordo com o agente de redução a ser utilizado. Por exemplo, quando se utiliza, como agente redutor, uma mistura de cloreto de estanho (II) e ácido clorídrico, a reacção realiza-se, com vantagem, a cerca de 0 até cerca de 150 °C,

durante cerca de 0,5 a cerca de 10 horas. Utiliza-se um agente de redução numa quantidade de pelo menos 1 mole e, preferencialmente, cerca de 1 a 5 moles, por mole do composto de fórmula (15).

A reacção de conversão do composto de fórmula (16) no composto de fórmula (17) pode ser realizada nas mesmas condições de reacção que as da reacção do composto de fórmula (13) com o composto de fórmula (14).

A reacção do composto de fórmula (17) com o composto de fórmula (11) realiza-se nas mesmas condições de reacção que as da reacção do composto de fórmula (1g) com o composto de fórmula (11), na fórmula B da reacção.

Fórmula da reacção 12



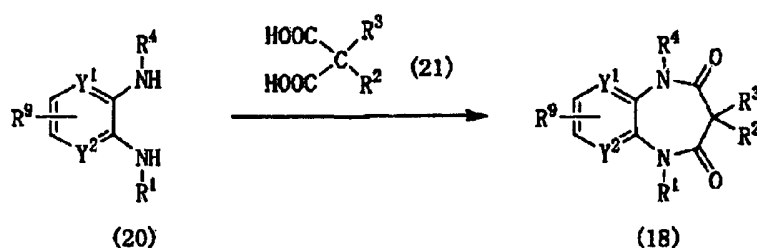
em que R^1 , R^{2a} , R^4 , R^9 , X^1 , Y^1 e Y^2 têm os significados definidos antes..

A reacção do composto de fórmula (19) com o composto de fórmula (12) pode ser realizada nas mesmas condições que as da reacção do composto de fórmula (2) com o composto de fórmula (3), ilustrada na reacção anterior da fórmula 1.

Quando R^1 e/ou R^4 representam hidrogénio na reacção do composto de fórmula (19) com o composto de fórmula (12), podendo o átomo de hidrogénio estar substituído com R^{2a} .

O composto de fórmula (18) pode também ser produzido de acordo com o processo ilustrado na reacção da fórmula 13 que se segue.

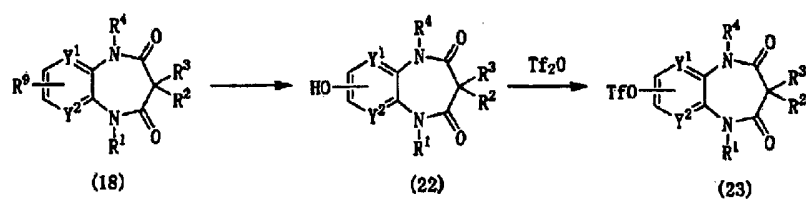
Fórmula da reacção 13



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , Y^1 e Y^2 têm os significados anteriores.

A reacção do composto de fórmula (20) com o composto de fórmula (21) pode ser realizada nas mesmas condições que as da reacção do composto de fórmula (13) com o composto de fórmula (14), ilustrada na reacção anterior da fórmula 11.

Fórmula de reacção 14



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , Y^1 e Y^2 têm os significados definidos antes; e Tf representa trifluoroetano-sulfonilo (CF_3SO_2-).

A reacção que converte o composto de fórmula (18) no composto de fórmula (22) pode ser realizada num dissolvente apropriado, na presença de um ácido.

Exemplos de dissolventes incluem água; álcoois inferiores (C_{1-6}) tais como metanol, etanol e isopropanol; éteres tais como dioxano, tetra-hidrofurano e éter dietílico; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, clorofórmio e tetracloreto de carbono; e dissolventes polares apróticos tais como acetonitrilo; e as suas misturas. Exemplos de ácidos incluem ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido bromídrico; ácidos alifáticos tais como ácido fórmico e ácido acético; ácidos sulfônicos tais como ácido p-tolueno-sulfônico; ácidos de Lewis tais como fluoreto de boro, cloreto de alumínio e tribrometo de boro; iodetos tais como iodeto de sódio e iodeto de potássio; e misturas desses iodetos e ácidos de Lewis.

A reacção realiza-se, normalmente, a cerca de 0 até cerca de 200 °C e, preferencialmente a cerca de 0 até cerca de 150 °C e normalmente está completa em cerca de 0,5 até cerca de 25 horas. A quantidade de ácido é, normalmente, de cerca de 1 a cerca de 10 moles e, preferencialmente, de cerca de 1 a cerca de 2 moles, por mole do composto de fórmula (18).

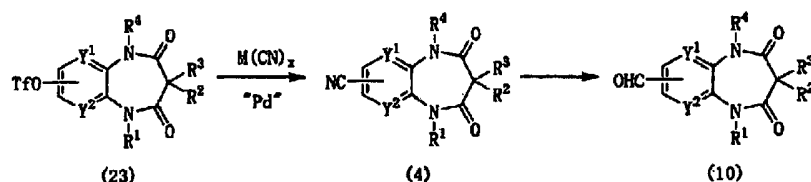
A reacção que converte o composto de fórmula (22) no composto de fórmula (23) pode ser realizada fazendo reagir o composto de fórmula (22) com anidrido trifluorometano-sulfônico, num dissolvente apropriado, na presença ou na ausência de um composto básico.

Exemplos de dissolventes incluem éteres tais como dioxano, tetra-hidrofurano e éter dietílico; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, clorofórmio e tetracloreto de carbono; dissolventes polares apróticos tais como acetonitrilo; e as suas misturas. Exemplos de

compostos básicos incluem bases orgânicas tais como trietilamina; trimetilamina; piridina; dimetilanimilina, N-etildi-isopropilamina, dimetilaminopiridina, N-metil-morfolina, 1,5-diazabicciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN); 1,8-diazabicciclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); e 1,4-diazabicciclo[2.2.2]octano (DABCO).

A temperatura de reacção não está limitada e a reacção realiza-se normalmente em condições convencionais.

Fórmula da reacção 15



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Tf, Y^1 e Y^2 têm os significados definidos antes; M representa um metal, por exemplo, Na, K, Ag, Zu, Cu e similares; e X representa um número positivo.

A reacção que converte o composto de fórmula (23) no composto de fórmula (4) pode ser realizada fazendo reagir o composto de fórmula (23) com ciano-metal, num dissolvente apropriado, na presença de um catalisador.

Exemplos de cianetos de metal ($M(CN)_x$) incluem cianeto de sódio, cianeto de potássio, cianeto de prata, cianeto de zinco e cianeto cuproso.

Exemplos de dissolventes utilizáveis nesta reacção incluem água; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno; éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, dioxano, 2-metoxietanol, monoglisma e diglisma;

hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, dicloroetano, clorofórmio, e tetracloreto de carbono; álcoois inferiores (C_{1-6}) tais como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol e etileno-glicol; ácidos alifáticos tais como ácido acético; ésteres tais como acetato de etilo e acetato de metilo; cetonas tais como acetona e metil-etil-cetona; acetonitrilo; piridina; dimetilo-sulfóxido; N,N-dimetilformamida; triamida hexametilfosfórica; e as suas misturas.

Exemplos de catalisadores incluem compostos de paládio tais como tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0); diclorobis(trifenilfosfino)paládio (II); e tris(dibenzilideno-acetona)dipaládio (0).

Pode-se adicionar, conforme necessário, um ligando tal como 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno ou pó de zinco, para promover a reacção.

Pode-se utilizar normalmente o catalisador numa quantidade de 0,01 a 1 moles e, preferencialmente, 0,01 a 0,5 moles, por mole do composto de fórmula (23).

Pode-se utilizar normalmente o cianeto de metal numa quantidade de pelo menos 1 mole e, preferencialmente, 1 a 3 moles, por mole do composto de fórmula (23).

A reacção realiza-se, normalmente, próximo da temperatura ambiente até cerca de 200 °C e, preferencialmente, próximo da temperatura ambiente até cerca de 150 °C. A reacção normalmente está completa em cerca de 1 hora a cerca de 1 semana.

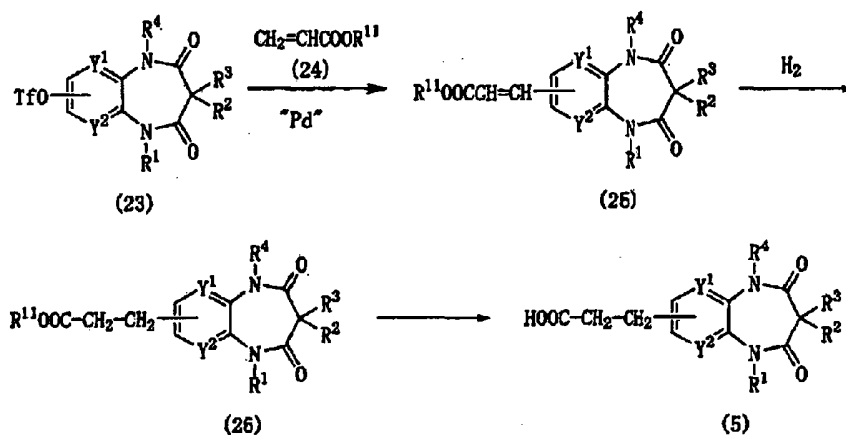
A reacção que converte o composto de fórmula (4) no composto de fórmula (10) realiza-se num dissolvente apropriado, na presença de um agente de redução.

Exemplos de dissolventes incluem ácidos alifáticos tal como ácido fórmico; éteres tais como dioxano, tetra-hidrofurano, éter dietílico e éter dimetílico de dietileno-glicol; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, dicloroetano, clorofórmio e tetracloreto de carbono; e as suas misturas.

Exemplos de agentes de redução incluem hidretos de alquil-alumínio tal como hidreto de di-isobutil-alumínio; e níquel de Raney. O agente de redução utiliza-se normalmente numa quantidade pelo menos igual e preferencialmente de um peso igual a 5 vezes o peso do composto de fórmula (4).

A reacção realiza-se, normalmente, à temperatura ambiente até cerca de 200 °C e, preferencialmente, à temperatura ambiente até cerca de 150 °C. A reacção normalmente está completa em cerca de 0,5 a cerca de 20 horas.

Fórmula da reacção 16



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Tf, Y^1 e Y^2 têm os significados definidos antes; e R^{11} representa alquilo inferior.

Exemplos de "alquilo inferior", representado por R^{11} , incluem grupos alquilo lineares ou ramificados com 1 to 6 átomos de carbono, tais como metilo e etilo.

A reacção que converte o composto de fórmula (23) e o composto de fórmula (24) no composto de fórmula (25) pode ser realizada num dissolvente apropriado, na presença de um catalisador.

Exemplos de dissolventes utilizáveis incluem água; hidrocarbonetos aromáticos tais como benzeno, tolueno e xileno; éteres tais como éter dietílico, tetra-hidrofurano, dioxano, 2-metoxietanol, monoglima e diglima; hidrocarbonetos halogenados tais como diclorometano, dicloroetano, clorofórmio e tetracloreto de carbono; álcoois inferiores (C_{1-6}) tais como metanol, etanol, isopropanol, butanol, terc-butanol e etileno-glicol; ácidos tais como ácido acético; ésteres tais como acetato de etilo e acetato de metilo; cetonas tais como acetona e metil-etil-cetona; acetonitrilo; piridina; dimetil-sulfóxido; N,N-dimetilformamida; triamida hexametilfosfórica; e as suas misturas.

São preferidos, como catalisadores, compostos de paládio, por exemplo, tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0); diclorobis(trifenilfosfino)paládio (II); e similares. O catalisador é utilizado, normalmente, numa quantidade de cerca de 0,01 a cerca de 1 mole e, preferencialmente, de cerca de 0,01 a cerca de 0,5 moles, por mole do composto de fórmula (23).

Além disso, pode-se adicionar, se necessário, um composto básico tal como trietilamina e piridina.

A temperatura da reacção não está limitada e a reacção realiza-se normalmente em condições convencionais.

A reacção que converte o composto de fórmula (25) no composto de fórmula (26) pode ser realizada por redução catalítica do composto de fórmula (25) num dissolvente apropriado, em atmosfera de hidrogénio.

Os processos de hidrogenólise conhecidos podem ser amplamente utilizados na hidrogenólise. Exemplos desses processos de hidrogenólise incluem redução química e redução catalítica.

Os catalisadores apropriados para se utilizar em redução catalítica incluem catalisadores de platina, tal como placas de platina, platina esponjosa, negro de platina, platina coloidal, óxido de platina e fios de platina; catalisadores de paládio, tais como paládio esponjoso, negro de paládio, óxido de paládio, paládio em carbono, sulfato de paládio/bário e carbonato de paládio/bário; catalisadores de níquel, tais como níquel reduzido, óxido de níquel e níquel de Raney; catalisadores de cobalto, tais como cobalto reduzido e cobalto de Raney; e catalisadores de ferro, tal como ferro reduzido.

A quantidade de catalisador, utilizada para a redução catalítica, não está limitada e pode ser uma quantidade que seja normalmente utilizada.

A temperatura da reacção é normalmente de 0 a 120 °C, de preferência desde a temperatura ambiente até cerca de

100 °C e, mais preferencialmente, da temperatura ambiente até 80 °C. O tempo de reacção é normalmente de 30 minutos a 24 horas, preferencialmente de 30 minutos a 10 horas e, mais preferencialmente, de 30 minutos a 4 horas.

A reacção que converte o composto de fórmula (26) no composto de fórmula (5) pode ser realizada por hidrólise do composto (26).

Esta reacção hidrolítica realiza-se num dissolvente apropriado ou sem qualquer dissolvente, na presença de um composto ácido ou básico.

Exemplos de dissolventes incluem água; álcoois inferiores (C₁₋₆) tais como metanol, etanol, isopropanol e terc-butanol; cetonas tais como acetona e metil-etil-cetona; éteres tais como éter dietílico, dioxano, tetra-hidrofurano, monoglima e diglima; ácidos alifáticos tais como ácido acético e ácido fórmico; ésteres tais como acetato de metilo e acetato de etilo; hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, dicloro-etano e tetracloreto de carbono; dimetil-sulfóxido; N,N-dimetilformamida, triamida hexametilfosfórica e as suas misturas.

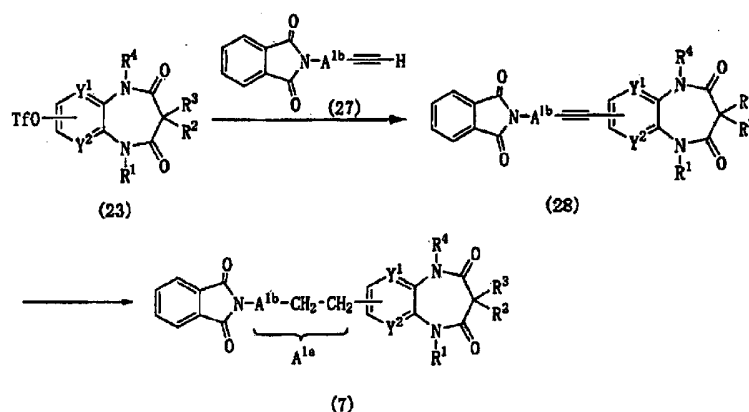
Exemplos de ácidos incluem ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido bromídrico; e ácidos orgânicos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-tolueno-sulfónico e ácidos sulfónicos similares. Estes ácidos podem ser utilizados isoladamente ou em combinação de dois ou mais.

Exemplos de compostos básicos incluem carbonatos tais como carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogeno-

carbonato de sódio e hidrogenocarbonato de potássio; e hidróxidos de metal tais como hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio e hidróxido de lítio. Estes compostos básicos podem ser utilizados isoladamente ou em combinação de dois ou mais.

A reacção hidrolítica prossegue, com vantagem, normalmente, a cerca de 0 até cerca de 200 °C e, preferencialmente, desde cerca de 0 até cerca de 150 °C. A reacção normalmente está completa em cerca de 10 minutos até cerca de 30 horas.

Fórmula da reacção 17



em que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Tf, Y^1 e Y^2 têm os significados definidos antes; e A^{1b} representa alquilenos inferiores.

Exemplos de "alquilenos inferiores" representado por A^{1b} incluem grupos alquilenos com 1 a 4 átomos de carbono, tais como metileno, etileno, trimetileno e tetrametileno.

A reacção que converte o composto de fórmula (23) e o composto de fórmula (27) no composto de fórmula (28) pode ser realizada num dissolvente apropriado, na presença de um halogeneto de cobre e de um catalisador de paládio.

Exemplos de dissolventes incluem cetonas tais como acetona e metil-etil-cetona; éteres tais como éter di-etílico, dioxano, tetra-hidrofurano, monoglima e diglima; ácidos alifáticos tais como ácido acético e ácido fórmico; ésteres tais como acetato de metilo e acetato de etilo; hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, dicloro-metano, dicloroetano e tetracloreto de carbono; dimetil-sulfóxido; N,N-dimetilformamida; triamida hexametil-fosfórica e as suas misturas.

Exemplos de halogenetos de cobre incluem cloreto de cobre (I), brometo de cobre (I) e iodeto de cobre (I).

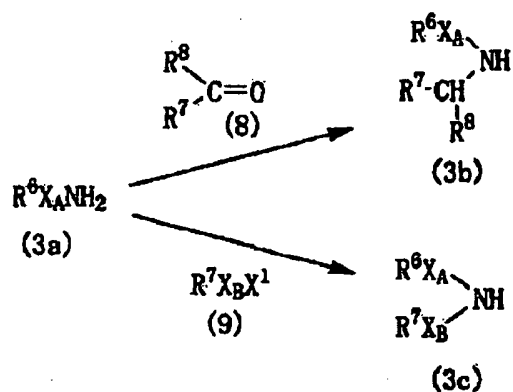
Exemplos de catalisadores de paládio incluem compostos de paládio tais como tetraquis(trifenilfosfino)paládio (0); e diclorobis(trifenilfosfino)paládio (II).

Se necessário, pode-se adicionar um composto básico. Exemplos de compostos básicos incluem trietilamina, di-iso-propiletilamina, piridina e dietilamina. Pode-se utilizar normalmente o composto básico numa quantidade de 0,01 a 10 moles e, preferencialmente, de 0,01 a 1 mole, por mole do composto de fórmula (23).

A reacção prossegue, com vantagem, normalmente, a cerca de 0 até cerca de 200 °C e, preferencialmente desde cerca de 0 até cerca de 180 °C. A reacção normalmente está completa em cerca de 10 minutos até cerca de 30 horas.

A reacção de conversão do composto de fórmula (28) no composto de fórmula (7) pode ser realizada nas mesmas condições que as da reacção que as da reacção de conversão do composto de fórmula (25) no composto de fórmula (26), ilustrada na reacção anterior da fórmula 16.

Fórmula da reacção 18



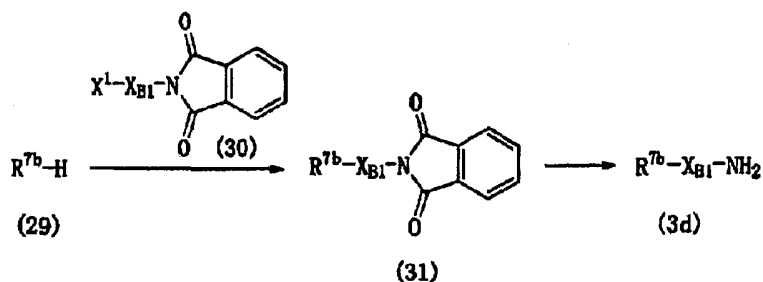
em que R^6 , R^7 , R^8 , X_A , x_B e X^1 têm os significados anteriores.

A reacção do composto de fórmula (3a) com o composto de fórmula (8) pode ser realizada nas mesmas condições que as da reacção do composto de fórmula (1d) com o composto de fórmula (8), ilustrada na reacção anterior da fórmula 5.

A reacção do composto de fórmula (3a) com o composto de fórmula (9) pode ser realizada nas mesmas condições que as da reacção do composto de fórmula (2) com o composto de fórmula (3) ilustrada na reacção anterior da fórmula 1.

O composto de fórmula (3), que se utiliza como material inicial, pode ser preparado facilmente pelo processo ilustrado na fórmula reaccional que se segue.

Fórmula da reacção 19



em que R^{7b} representa um grupo heterocíclico contendo azoto, contendo eventualmente um ou mais substituintes; e X_{B1} representa alquilenos inferiores.

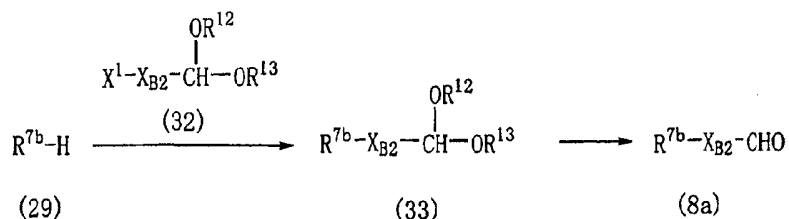
Exemplos de R^{7b} incluem, entre os grupos representados pelo grupo R^7 mencionados antes, grupos obtidos por eliminação do hidrogénio dos compostos heterocíclicos monocíclicos ou policíclicos saturados ou insaturados com uma ligação N-H e grupos tendo eventualmente um ou mais substituintes.

Exemplos de "alquilenos inferiores" representados por X_{B1} incluem grupos alquilenos com 2 a 4 átomos de carbono, tais como etileno e trimetileno.

A reacção do composto de fórmula (29) com o composto de fórmula (30) pode ser realizada nas mesmas condições que as da reacção do composto de fórmula (2) e o composto de fórmula (3), ilustrada na reacção anterior da fórmula 1.

A reacção de conversão do composto de fórmula (31) no composto de fórmula (3d) pode ser realizada nas mesmas condições que as da reacção de conversão do composto de fórmula (7) no composto de fórmula (1c), ilustrada na reacção anterior da fórmula 4.

Fórmula da reacção 20



em que R^{7b} tem o significado anterior; X_{B2} representa alquilenos inferior; e R^{12} e R^{13} representam, cada um, independentemente, alquilo inferior ou R^{12} e R^{13} estão ligados para formar alquilenos inferior.

Exemplos de "alquilo inferior", representado por R^{12} e R^{13} incluem grupos alquilo lineares ou ramificados com 1 a 6 átomos de carbono, tais como metilo, etilo e n-propilo. Exemplos de "alquilenos inferior", formado por R^{12} e R^{13} , quando estão ligados, incluem grupos alquilenos com 1 a 4 átomos de carbono, tal como metileno, etileno, trimetileno e tetrametileno.

Exemplos de "alquilenos inferior", representados por X_{B2} incluem grupos alquilenos com 1 a 6 átomos de carbono, tais como metileno, etileno, trimetileno e tetrametileno.

A reacção do composto de fórmula (29) com o composto de fórmula (32) pode ser realizada nas mesmas condições que as da reacção do composto de fórmula (2) e o composto de fórmula (3), ilustrada na reacção anterior da fórmula 1.

A reacção que converte o composto de fórmula (33) no composto de fórmula (8a) pode ser realizada por hidrólise do composto (33).

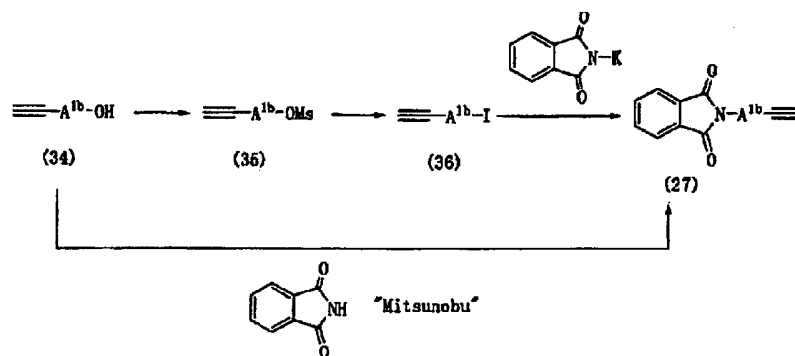
Esta reacção hidrolítica realiza-se num dissolvente apropriado ou sem qualquer dissolvente, na presença de um composto ácido.

Exemplos de dissolventes incluem água; álcoois inferiores (C_{1-6}) tais como metanol, etanol, isopropanol e terc-butanol; cetonas tais como acetona e metil-etil-cetona; éteres tais como éter dietílico, dioxano, tetra-hidrofurano, monoglima e diglima; ácidos alifáticos tais como ácido acético e ácido fórmico; ésteres tais como acetato de metilo e acetato de etilo; hidrocarbonetos halogenados tais como clorofórmio, diclorometano, dicloroetano e tetracloreto de carbono; dimetil-sulfóxido; N,N-dimetilformamida; triamida hexametilfosfórica e as suas misturas.

Exemplos de ácidos incluem ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, ácido sulfúrico e ácido bromídrico; e ácidos orgânicos tais como ácido fórmico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido p-tolueno-sulfónico e ácido piridínio-p-tolueno-sulfónicos (PPTS) e ácidos sulfónicos similares. Estes ácidos podem ser utilizados isoladamente ou em combinação de dois ou mais.

A reacção hidrolítica prossegue, com vantagem, normalmente, a cerca de 0 até cerca de 100 °C e, preferencialmente desde cerca de 0 até cerca de 80 °C. A reacção normalmente está completa em cerca de 10 minutos até cerca de 30 horas.

Fórmula de reacção 21



em que A^{1b} tem o significado anterior; e Ms representa metano-sulfonilo (CH_3SO_2-).

A reacção que converte o composto de fórmula (34) no composto de fórmula (35) realiza-se por metano-sulfonilação (mesilação) do composto de fórmula (34) utilizando um processo convencional. Normalmente, o composto de fórmula (35) pode ser produzido por reacção do composto de fórmula (34) com anidrido trifluorometano-sulfónico, num dissolvente apropriado (por exemplo, diclorometano), na presença de um composto básico (por exemplo, trietilamina).

A reacção que converte o composto de fórmula (35) no composto de fórmula (36) realiza-se por iodação do composto de fórmula (35) com um agente de iodação, tal como iodeto de sódio, num dissolvente apropriado (por exemplo, acetona).

A reacção de conversão do composto de fórmula (36) no composto de fórmula (27) pode ser realizada fazendo reagir o composto (36) com potássio-ftalimida, num dissolvente apropriado (por exemplo, N,N-dimetilformamida).

Alternativamente, o composto de fórmula (27) pode ser produzido directamente por meio da reacção do composto de fórmula (34) com ftalimida, nas condições da reacção de Mitsunobu (por exemplo, utilizando azodicarboxilato de dietilo (DEAD) e trifenilfosfina).

O composto de fórmula (1), de acordo com a presente invenção e os seus materiais iniciais pode ser produzido utilizando um processo de síntese conhecido ou convencional, para além do processo de produção descrito antes.

Além disso, os compostos sob a forma em que se adiciona um solvato (por exemplo, um hidrato, etanolato, etc.) aos compostos do material inicial e os compostos que são objecto da presente invenção ilustrados em cada um das fórmulas das reacções, estão incluídos em cada uma das fórmulas.

O composto de fórmula (1), de acordo com a presente invenção, inclui estereoisómeros e isómeros ópticos.

Os compostos do material inicial e os compostos que são objecto da presente invenção, representados por cada um das fórmulas das reacções, podem ser utilizados numa forma de sal apropriada.

Cada um dos compostos que são objecto da presente invenção, de acordo com as fórmulas reaccionais anteriores, podem ser isolados e purificados a partir das misturas reaccionais, por exemplo, após o arrefecimento da mistura reaccional, realizando um procedimento de isolamento, tal como filtração, concentração, extracção, etc., para separar um produto da reacção impuro e depois submetendo o produto

da reacção impuro a um procedimento geral de purificação, tal como cromatografia em coluna, recristalização, etc.

Entre os compostos da presente invenção, os que têm um grupo ou grupos básicos podem facilmente formar sais com ácidos comuns, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Exemplos desses ácidos incluem ácido clorídrico, ácido bromídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico e outros ácidos inorgânicos, ácido metano-sulfónico, ácido p-tolueno-sulfónico, ácido acético, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido málico, ácido láctico e outros ácidos orgânicos.

Entre os compostos da presente invenção, os que têm um grupo ou grupos ácidos podem facilmente formar sais, fazendo-os reagir com compostos básicos, aceitáveis sob o ponto de vista farmacêutico. Exemplos desses compostos básicos incluem hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, hidróxido de cálcio, carbonato de sódio, carbonato de potássio, hidrogenocarbonato de sódio, hidrogenocarbonato de potássio, etc.

No composto da presente invenção, podem-se substituir um ou mais átomos, com um ou mais átomos isotópicos. Exemplos de átomos isotópicos incluem deutério (^2H), trítio (^3H), ^{13}C , ^{14}N , ^{18}O , etc.

A seguir dá-se uma explicação de preparações farmacêuticas que compreendem, como princípio activo, o composto da presente invenção.

Essas preparações farmacêuticas obtêm-se por formulação do composto da presente invenção em preparações

farmacêuticas genéricas, utilizando diluentes ou excipientes que são normalmente utilizados, tais como cargas, agentes de prolongamento do efeito, ligantes, agentes de molhagem, agentes de desintegração, tensioactivos, lubrificantes, etc.

A forma dessas preparações farmacêuticas pode ser seleccionada de várias formas de acordo com o objectivo da terapêutica. Exemplos típicos incluem comprimidos, pílulas, pós, soluções, suspensões, emulsões, grânulos, cápsulas, supositórios, injeções (soluções, suspensões, etc.) e similares.

Para formar comprimidos, pode-se utilizar qualquer um dos vários veículos conhecidos, incluindo, por exemplo, lactose, açúcar branco, cloreto de sódio, glicose, ureia, amido, carbonato de cálcio, caulino, celulose cristalina e outros excipientes; água, etanol, propanol, xarope simples, soluções de glicose, soluções de amido, soluções de gelatina, carboximetilcelulose, verniz, metilcelulose, fosfato de potássio, polivinilpirrolidona e outros ligantes; amido anidro, alginato de sódio, pó de agar, pó de laminarano, hidrogencarbonato de sódio, carbonato de cálcio, ésteres de ácidos alifáticos de polioxietileno-sorbitano, laurilsulfato de sódio, monoglicérido de ácido esteárico e amido, lactose e outros desintegrantes; açúcar branco, estearina, manteiga de cacau; óleos hidrogenados e outros inibidores de desintegração; base de amónio quaternário, sulfato de laurilo e sódio e outros promotores de absorção; glicerina, amido e outros agentes de molhagem; amido, lactose, caulino, bentonite, ácido silícico coloidal e outros adsorventes; talco purificado, estearatos, pó de ácido bórico, polietileno-glicol e outros lubrificantes; etc.

Esses comprimidos podem ser revestidos com materiais genéricos de revestimento, conforme necessário, para prepara, por exemplo, comprimidos revestidos de açúcar, comprimidos revestidos de gelatina, comprimidos revestidos de material entérico, comprimidos revestidos com uma película, comprimidos em camada dupla ou em várias camadas, etc.

Para formar pílulas, pode-se utilizar qualquer um dos vários veículos conhecidos, incluindo, por exemplo, glicose, lactose, amido, manteiga de cacau, óleos vegetais hidrogenados, caulino, talco e outros excipientes; pó de goma-arábica, pó de tragacanto, gelatina, etanol e outros ligantes; laminarano, agar e outros agentes de desintegração, etc.

Para formar supositórios, pode-se utilizar qualquer um dos vários veículos conhecidos, incluindo, por exemplo, polietileno-glicol, manteiga de cacau, álcoois superiores, ésteres de álcoois superiores, gelatina, glicéridos semi-sintéticos, etc.

Para formar uma injeção, esteriliza-se uma solução, uma emulsão ou uma suspensão e, preferencialmente torna-se isotónica com o sangue. Pode-se utilizar qualquer um dos diluentes conhecidos e muitíssimo utilizados, para preparar a solução, emulsão ou suspensão. Exemplos desses diluentes incluem água, etanol propileno-glicol, álcool isostearílico etoxilado, álcool isostearílico polietoxilado, ésteres de ácidos alifáticos de polioxietileno e sorbitano, etc. Nesta caso, a preparação farmacêutica pode conter cloreto de sódio, glicose ou glicerina, numa quantidade suficiente para preparar uma solução isotónica e podem conter, em geral, solubilizantes, tampões, agentes analgésicos, etc. e

ainda, se necessário, agentes corantes, conservantes, aromatizantes, agentes adoçantes, etc. e/ou outros medicamentos.

A proporção do composto da presente invenção na preparação farmacêutica não está limitada e pode ser adequadamente seleccionada a partir de uma vasta gama. Normalmente é preferível que a preparação farmacêutica contenha o composto da presente invenção numa proporção de 1 a 70 % em peso.

A via de administração da preparação farmacêutica, de acordo com a presente invenção, não está limitada e a preparação pode ser administrada por uma via apropriada para a forma de preparação, a idade e o género do doente, as condições da doença e outras condições.

Por exemplo, os comprimidos, pílulas, soluções, suspensões, emulsões, grânulos e cápsulas são administrados oralmente. As injeções são administradas intravenosamente, isoladamente ou misturadas, em geral, com transfusões para injeção tais como soluções de glicose, soluções de aminoácidos ou similares ou são administradas isoladamente intramuscularmente, intracutaneamente, subcutaneamente ou intraperitonealmente, conforme necessário. Os supositórios são administrados intra-rectalmente.

A dose da preparação farmacêutica selecciona-se, apropriadamente, de acordo com o processo de utilização, a idade e o género do doente, a gravidade da doença e outras condições e é, normalmente, de cerca de 0,001 a cerca de 100 mg/kg peso corporal/dia e preferencialmente de 0,001 to 50 mg/kg de peso corporal/dia, numa única dose ou em doses divididas.

Dado que a dose varia consoante as várias condições, uma dose menor do que o intervalo anterior pode ser suficiente ou uma dose superior ao intervalo anterior pode ser necessária.

Quando administrada ao corpo humano como um produto farmacêutico, o composto da presente invenção pode ser utilizado ao mesmo tempo, antes ou depois com anti-trombóticos tais como inibidores de coagulação do sangue e agente anti-plaquetários (por exemplo, varfarina, aspirina, etc.). Além disso, o composto da presente invenção pode ser utilizado ao mesmo tempo ou antes ou depois dos fármacos para tratamento de doenças crónicas tais como fármacos anti-hipertensão (inibidores de ACE, beta bloqueadores, antagonistas do receptor de angiotensina II), fármacos para insuficiência cardíaca (agentes cardiotónicos, diuréticos) e agentes para o tratamento de diabetes.

O composto da presente invenção tem efeitos potentes de bloqueio nos canais de Kv1.5 e/ou GIRK1/4 humanos e tem fracos efeitos de bloqueio nos canais de HERG. Assim, o composto da presente invenção tem características como um agente de bloqueio do canal de K^+ selectivo para as aurículas.

Por isso, o composto da presente invenção pode ser utilizado como uma substância activa sob o ponto de vista farmacológico que é mais segura e providencia um efeito mais potente no prolongamento do período refractário auricular do que os agentes anti-aritmicos convencionais. O composto da presente invenção é utilizado, preferencialmente, como um agente terapêutico para a arritmia tal como fibrilhação auricular e taquicardia auricular (eliminação da arritmia e/ou prevenção da

ocorrência de arritmia). O composto da presente invenção é utilizado, preferencialmente e particularmente como um agente terapêutico para a fibrilhação auricular (desfibrilhação e manutenção do ritmo sinusal). O composto da presente invenção também pode ser utilizado como um agente profilático para trobo-embolia, tal como enfarte cerebral e como agente terapêutico para insuficiência cardíaca.

O composto que tem potentes efeitos de bloqueio tanto nos canais de Kv1.5 como nos canais de GIRK1/4 humanos tem mais efeitos potentes de prolongamento do período refractário auricular e é altamente seguro, comparado com os compostos que inibem qualquer um dos canais. Além disso, este composto tem maiores efeitos terapêuticos na fibrilhação auricular (desfibrilhação e manutenção do ritmo sinusal) do que os compostos que inibem qualquer um dos canais. Por isso, o composto que tem potentes efeitos de bloqueio tanto nos canais de Kv1.5 como nos canais de GIRK1/4 humanos é particularmente útil como agente terapêutico para a arritmia tal como fibrilhação auricular e taquicardia auricular (eliminação da arritmia e/ou prevenção da ocorrência de arritmia). Este composto é particularmente útil como um agente terapêutico para a fibrilhação auricular (desfibrilhação e manutenção do ritmo sinusal).

DESCRIÇÃO DAS MODALIDADES

Os exemplos que se seguem pretendem ilustrar a presente invenção com mais detalhe.

■ Exemplo de referência 1

- Síntese de 8-metoxi-1-metil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Adicionou-se etóxido de sódio (204 mg) a uma solução de etanol (150 ml) de éster etílico do ácido N-(2-amino-5-metoxifenil)-N-metilmalonâmico (266 mg). Agitou-se a mistura, a 65 °C, durante 2,5 horas. Arrefeceu-se o líquido reaccional até à temperatura ambiente e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano : metanol = 1:0 → 10:1). Condensou-se o produto purificado até à secagem, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (176,3mg) sob a forma de um pó branco.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 3,36 (2H, s), 3,43 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,79-6,83 (1H, m), 7,06-7,09 (1H, m) e 8,72 (1H, s largo).

■ Exemplo de referência 2

- Síntese de 1-etil-7-metoxi-5-metil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se uma suspensão de hidreto de sódio (60 % em óleo, 44 mg) em DMF (8 ml) e arrefeceu-se para 0 °C num banho de água gelada. Adicionou-se-lhe 8-metoxi-1-metil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (220 mg), à mesma temperatura e agitou-se a mistura, a 0 °C, durante uma hora. Adicionou-se-lhe iodeto de etilo (187 mg) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Adicionou-se água ao líquido reaccional, seguido de extracção com acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio e condensou-se a pressão reduzida. O

resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano : acetato de etilo = 4:1 → 1:1). Condensou-se o produto purificado até à secagem, para se obter o composto do título (190,2mg) sob a forma de um sólido amarelo.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 1,11 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,32 (2H, m), 3,59 - 3,68 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,18 - 4,30 (1H, m), 6,78 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 9,0$ e $2,8$ Hz), 7,26 (1H, d, $J = 9,0$ Hz).

■ Exemplo de referência 3

- Síntese de 1-etil-7-metoxi-5-metil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se uma suspensão de hidreto de sódio (60 % em óleo, 76 mg) em DMF (8 ml). Adicionou-se-lhe 1-etil-7-metoxi-5-metil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (190 mg), a 0°C e agitou-se a mistura, à mesma temperatura, durante uma hora. Adicionou-se-lhe iodeto de metilo (0,19 ml) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante três dias. Adicionou-se água à mistura reaccional, seguido de extracção com acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo). Condensou-se o produto purificado até à secagem, para se obter o composto do título (169 mg) sob a forma de um pó amarelo.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 0,86 (3H, s), 1,15 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,65-3,76 (1H, m), 3,85 (3H, s), 4,12 - 4,24 (1H, m), 6,73 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J = 9,0$ e $2,8$ Hz) e 7,22 (1H, d, $J = 9,0$ Hz).

■ Exemplo de referência 4

- Síntese de 7-metoxi-1,3,3,5-tetrametil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se uma suspensão de hidreto de sódio (60 % em óleo, 128mg) em DMF (10ml). Adicionou-se-lhe 8-metoxi-1-metil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (176 mg), a 0 °C. Agitou-se a mistura, à mesma temperatura, durante uma hora. Adicionou-se-lhe iodeto de metilo (0,25 mg) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Adicionou-se água ao líquido reaccional, seguido de extracção com acetato de etilo. Lavou-se a camada orgânica com água, secou-se com sulfato de magnésio e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo recristalizou em hexano para se obter o composto do título (161,6 mg) sob a forma de um pó branco.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 0,87 (3H, s), 1,54 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,73 (1H, s), 6,84 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,9$ Hz).

■ Exemplo de referência 5

- Síntese de 1-etil-7-hidroxi-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se uma solução de tribrometo de boro 1,0 M/ diclorometano (1,22 ml) a uma solução em diclorometano (3 ml) de 1-etil-7-metoxi-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (169 mg), a 0 °C. Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Adicionou-se água e metanol à mistura reaccional e fez-se a extracção utilizando uma mistura de diclorometano/metanol (diclorometano:metanol = 10:1). Secou-se a camada orgânica

com sulfato de sódio anidro e condensou-se até à secagem, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (156,4 mg) sob a forma de um pó branco.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 0,90 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,55 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,66-3,78 (1H, m), 4,12-4,23 (1H, m), 6,79 (1H, d, $J=2,7\text{ Hz}$), 6,84 (1H, dd, $J=8,8$ e $2,7\text{ Hz}$), 6,88 (1H, s), 7,18 (1H, d, $J=8,8\text{ Hz}$).

■ Exemplo de referência 6

- Síntese de 7-hidroxi-1,3,3,5-tetrametil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 5, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ_{ppm} : 0,90 (3H, s), 1,49 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,40 (3H, s), 6,73 (1H, d, $J=2,7\text{ Hz}$), 6,80 (1H, dd, $J=8,9$ e $2,7\text{ Hz}$), 7,13 (1H, d, $J=8,9\text{ Hz}$).

■ Exemplo de referência 7

- Síntese de éster 1-etil-1,3,1-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b[1,4]diazepin-7-ílico do ácido tri-fluorometano-sulfónico

Arrefeceu-se, com gelo, uma solução (50 ml) de 1-etil-7-hidroxi-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobzeno[b][1,4]-diazepino-2,4-diona (2,6 g) em diclorometano. Depois da adição à solução, de trietilamina (1,5 ml), adicionou-se anidrido sulfónico de trifluorometano e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 4 horas. Adicionou-se ainda trietilamina (0,75 ml) e anidrido sulfónico de trifluorometano e agitou-se a mistura, à

temperatura ambiente, durante a noite. Adicionou-se água ao líquido reaccional, seguido de extracção com acetato de etilo. Condensou-se a camada orgânica a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (n-hexano : acetato de etilo = 10:1 → 5:5). Condensou-se o produto purificado até à secagem, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (3,4 g) sob a forma de um pó branco (rendimento = 86 %).

RMN do ^1H (CDCl_3) δppm : 0,87 (3H, s), 1,23 (3H, t, $J = 7,2\text{Hz}$), 1,52 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,81-3,91 (1H, m), 4,04-4,14 (1H, m), 7,15-7,22 (2H, m), 7,40 (1H, d, $J = 8,9\text{Hz}$).

■ Exemplo de referência 8

- Síntese de éster 1,5-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b[1,4]diazepin-7-ílico do ácido trifluorometano-sulfónico

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 7, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δppm : 3,29 (1H, d, $J = 12,7\text{Hz}$), 3,43 (6H, s), 3,48 (1H, d, $J = 12,7\text{Hz}$), 7,21-7,26 (2H, m), 7,38-7,41 (1H, m).

■ Exemplo de referência 9

- Síntese de éster 1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b[1,4]diazepin-7-ílico do ácido trifluorometano-sulfónico

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 7, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,88 (3H, s), 1,56 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,45 (3H, s), 7,16-7,21 (2H, m), 7,33 (1H, d, $J = 8,9$ Hz).

■ Exemplo de referência 10

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b[1,4]diazepino-7-carbonitrilo

Adicionou-se éster 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b[1,4]diazepino-7-ílico do ácido trifluorometano-sulfônico (0,12 g), cianeto de zinco (70 mg), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (7 mg), 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno (8 mg) e pó de zinco (2 mg) a DMF (1 ml) e aqueceu-se a mistura, durante 20 minutos, a 170 °C (reactor de micro-ondas). Arrefeceu-se o líquido reaccional até à temperatura ambiente e submeteu-se a uma filtração através de celite. O filtrado foi condensado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano : acetato de etilo = 50:50 $\rightarrow$ 0:100). Condensou-se o produto purificado a pressão reduzida, para se obter o composto do título (77mg) sob a forma de um sólido branco.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,88 (3H, s), 1,25 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,55 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,89-3,95 (1H, m), 4,05-4,11 (1H, m), 7,43 (1H, d, $J = 9,1$ Hz), 7,53-7,56 (2H, m).

■ Exemplo de referência 11

- Síntese de 1,5-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 10, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 3,25 (1H, d, $J = 12,7$ Hz), 3,438 (3H, s), 3,444 (3H, s), 3,50 (1H, d, $J = 12,7$ Hz), 7,42 (1H, $J = 8,4$ Hz), 7,57-7,62 (2H, m).

Exemplo de referência 12

- Síntese de 1,3,3,5-tetrametil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 10, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,88 (3H, s), 1,56 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,46 (3H, s), 7,34-7,37 (1H, m), 7,53-7,57 (2H, m).

Exemplo de referência 13

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se uma suspensão de 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo (1,0 g) e níquel de Raney (3,0 g) em ácido fórmico (10 ml) e agitou-se a mistura, a 100 °C, durante 2 horas. Filtrou-se a mistura reaccional para eliminar a

matéria insolúvel e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano : acetato de etilo = 50:50→20:80). Condensou-se o produto purificado, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,92 g) sob a forma de um sólido branco amarelado (rendimento = 92 %). RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,88 (3H, s), 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,56 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,92-3,99 (1H, m), 4,07-4,15 (1H, m), 7,50 (1H, d, $J = 8,9$ Hz), 7,77-7,80 (2H, m), 10,01 (1H, s).

■ Exemplo de referência 14

• Síntese de 7-[4-(1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)but-1-inil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se éster 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-ílico do ácido trifluorometano-sulfónico (0,59 g), 2-(but-3-inil)isoindol-1,3-diona (0,3g), diclorobis(trifenil-fosfino)paládio (II) (53 mg), iodeto de cobre (I) (29 mg) e trietilamina (0,39 ml) a DMF (4 ml). Aqueceu-se a mistura reaccional, a 150 °C (reator de micro-ondas) durante 10 minutos. Arrefeceu-se o líquido reaccional até à temperatura ambiente e submeteu-se a uma filtração através de celite. O filtrado foi condensado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano : acetato de etilo = 60:40 → 30:70). Condensou-se o produto purificado a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,51 g) sob a forma de um sólido branco amarelado.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 2,84 (2H, t, $J = 6,3\text{Hz}$), 3,38 (3H, s),

3,68-3,80 (1H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,00-4,15 (1H, m), 7,19-7,20 (3H, m), 7,73-7,76 (2H, m), 7,87-7,89 (2H, m).

■ Exemplo de referência 15

- Síntese de 7-[3-(1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)-prop-1-inil]-1-etil-3,3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b]-[1,4]diazepino-2,9-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 14, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,17 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,71-3,89 (1H, m), 4,03-4,18 (1H, m) 4,70 (2H, s), 7,20-7,31 (3H, m), 7,75-7,78 (2H, m), 7,90-7,93 (2H, m).

■ Exemplo de referência 16

- Síntese de éster etílico do ácido (E)-3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)acrílico

Adicionou-se éster 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-ílico do ácido trifluorometano-sulfônico (0,40 g), acrilato de etilo (0,13 g), diclorobis(trifenil-fosfino)paládio (II) (35 mg), cloreto de lítio (64 mg) e trietilamina (0,19 ml) a DMF (4 ml). Aqueceu-se a mistura a 180 °C (reactor de micro-ondas), durante 20 minutos. Arrefeceu-se o líquido reaccional até à temperatura ambiente e submeteu-se a uma filtração através de celite. O filtrado foi condensado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por

cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano : acetato de etilo = 70:30 → 30:70). Condensou-se o produto purificado, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,36 g) sob a forma de um sólido amarelo claro.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,88 (3H, s), 1,22 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,35 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,55 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,81-3,90 (1H, m), 4,08-4,25 (1H, m), 4,13 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 6,45 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,25-7,27 (1H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,65 (1H, d, $J = 16,0$ Hz).

■ Exemplo de referência 17

• Síntese de éster etílico do ácido 3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)propiónico

Adicionou-se paládio em carvão a 10 % (0,1 g) a uma solução (10 ml) de éster etílico do ácido (E)-3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)acrílico (0,36 g) em metanol. Submeteu-se a mistura a uma redução catalítica, à temperatura ambiente e à pressão normal. Eliminou-se o catalisador por filtração através de celite, seguido da concentração, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,29 g), sob a forma de um sólido castanho.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,23 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 2,65 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 2,98 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,40 (3H, s), 3,77-3,90 (1H, m), 4,01-4,21 (3H, m), 7,07-7,11 (2H, m), 7,21-7,26 (1H, m).

■ Exemplo de referência 18

- Síntese de ácido 3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)-propiónico

Adicionou-se uma solução aquosa de hidróxido de sódio, a 50 % (1 ml) a uma solução (20 ml) de éster etílico do ácido 3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)propiónico (1,1 g) em metanol. Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Adicionou-se água ao líquido reaccional, seguido de lavagem com éter. Adicionou-se ácido clorídrico à camada aquosa, seguido de extracção utilizando acetato de etilo e secou-se utilizando sulfato de magnésio. Condensou-se o produto anidro, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,97 g) sob a forma de uma matéria oleosa incolor.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,52 (3H, s), 2,72 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,00 (2H, t, $J = 7,5$ Hz), 3,40 (3H, s), 3,72-3,88 (1H, m), 4,03-4,21 (1H, m), 7,09-7,13 (2H, m), 7,23-7,26 (1H, m).

■ Exemplo de referência 19

- Síntese de éster terc-butílico do ácido 2-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)etil-carbâmico

Adicionou-se azida de difenilfosforilo (1,0 ml) e terc-butanol (10 ml) a uma solução (10 ml) de ácido (1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepan-7-il)propiónico (0,97 g) e trietilamina (0,67 ml) em THF. Agitou-se a mistura, a 100 °C, durante a

noite. Arrefeceu-se o líquido reaccional até à temperatura ambiente e condensou-se, a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano : acetato de etilo = 80:20 → 50:50). Condensou-se o produto purificado, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,38 g) sob a forma de uma matéria oleosa incolor.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,43 (9H, s), 1,53 (3H, s), 2,83 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,38 (2H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,41 (3H, s), 3,71-3,85 (1H, m), 4,03-4,19 (1H, m), 4,57 (1H, largo), 7,06-7,11 (2H, m), 7,22-7,27 (1H, m).

■ Exemplo de referência 20

- Síntese de 5-(2,2-di-hidroxietil)-5H-furo[3,2-c]piridin-4-ona

Fez-se uma suspensão de hidreto de sódio (60 % em óleo, 0,36 g) em DMF (10 ml) e arrefeceu-se para 0 °C num banho de água gelada. Adicionou-se-lhe 5H-furo[3,2-c]piridin-4-ona (1,0 g), à mesma temperatura e agitou-se a mistura, a 0 °C, durante uma hora.

Adicionou-se-lhe dietilacetil de bromoacetaldeído (2,6 ml) e agitou-se a mistura, a 80 °C, durante 5 horas. Adicionou-se água ao líquido reaccional, seguido de extracção com acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio e condensou-se, a pressão reduzida. Adicionou-se ácido clorídrico 3N (5,8 ml) a uma solução do resíduo em acetona (20 ml) e agitou-se o líquido, a 60 °C, durante 5 horas. Adicionou-se água ao líquido reaccional e agitou-se, à temperatura ambiente. Separou-se o precipitado insolúvel, lavou-se com água e secou-se para se obter o composto do título (0,90 g) sob a forma de um sólido branco.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 3,88 (d, $J=5,4$ Hz, 2H), 4,95-5,03 (m, 1H), 6,08 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 6,69 (dd, $J=7,4$, 0,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, $J=2,1$ e 0,8 Hz, 1H), 7,50 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=2,1$ Hz, 1H).

■ Exemplo de referência 21

- Síntese de 5-(2,2-di-hidroxi-etil)-7-metil-5H-furo[3,2-c]piridin-4-ona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 20, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 2,28 (3H, d, $J = 1,0$ Hz), 3,85 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 4,95-5,02 (1H, m), 6,06 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 6,95 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

■ Exemplo de referência 22

- Síntese de 5-(2,2-di-hidroxi-etil)-2-metil-5H-furo[3,2-c]piridin-4-ona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 20, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do

■ Exemplo de referência 23

- Síntese de 5-(2,2-di-hidroxi-etil)-2,3-dimetil-5H-furo[3,2-c]piridin-4-ona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 20, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 2,18 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,84 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 4,95-5,02 (1H, m), 6,04 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 6,53 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 7,4$ Hz).

■ Exemplo de referência 24

- Síntese de 5-(2,2-di-hidroxi-etil)-2,7-dimetil-5H-furo-[3,2-c]piridin-4-ona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 20, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 2,14 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,82 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 4,95-5,01 (1H, m), 6,10 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 6,55 (1H, s), 7,24 (1H, s).

■ Exemplo de referência 25

- Síntese de 6-(2,2-di-hidroxi-etil)-4-metil-6H-furo[2,3-c]piridin-7-ona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 20, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 2,17 (3H, s), 3,86 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 4,95-5,01 (1H, m), 6,06 (2H, d, $J = 6,2$ Hz), 6,92 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,17 (1H, s), 8,10 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

■ Exemplo de referência 26

- Síntese de 5-(2,2-di-hidroxietil)-5H-tieno[3,2-c]piridin-4-ona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 20, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 3,90 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,99-5,04 (m, 1H), 6,07 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,86 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,41-7,49 (m, 2H), 7,57-7,64 (m, 1H).

■ Exemplo de referência 27

- Síntese de 6-(2,2-di-hidroxietil)-6H-tieno[2,3-c]piridin-7-ona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 20, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 3,98 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 5,11-5,16 (m, 1H), 6,04 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 7,27 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H).

■ Exemplo de referência 28

- (1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)-acetonitrilo

A uma solução de 7-clorometil-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (1,11 g) em BMF (15 ml) adicionou-se cianeto de sódio (0,59 g), à temperatura ambiente e agitou-se a mistura durante a noite.

Adicionou-se água à mistura reaccional, seguido de extracção utilizando acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de magnésio e condensou-se, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,84 g) sob a forma de um óleo amarelo claro.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,85 (3H, s), 1,19 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,54 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,77-3,86 (1H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 7,21-7,24 (2H, m), 7,34 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

■ Exemplo de referência 29

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

Dissolveu-se (1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)-acetonitrilo (0,84 g) em DMF (20 ml) e arrefeceu-se para 0 °C num banho de água gelada. Adicionou-se-lhe hidreto de sódio (a 60 % em óleo, 0,259 g), à mesma temperatura e agitou-se a mistura, a 0 °C, durante 0,5 hora. Adicionou-se-lhe iodeto de metilo (0,405 ml) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Adicionou-se metanol à mistura reaccional e condensou-se a mistura a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano : acetato de etilo = 4:1 $\rightarrow$ 1:1). Condensou-se o produto purificado até à secagem, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,9 g) sob a forma de um pó branco.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,20 (3H, t, $J = 7,06$ Hz), 1. 54 (3H, s), 1,77 (6H, s), 3,45 (3H, s), 3,78-3,87 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 7,34 (3H, s).

■ Exemplo de referência 30

- Ácido 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carboxílico

A uma solução de 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído (2,25 g) em t-butanol (20 ml) e H₂O (5 ml) e 2-metil-2-butenol (3,25 ml) adicionou-se di-hidrogenofosfato de sódio (0,92 g) e clorito de sódio (2,081 g) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Adicionou-se água à mistura reaccional, seguido de extracção utilizando acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio e condensou-se, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,98 g) sob a forma de um pó branco. pf: 296-299 °C.

■ Exemplo de referência 31

- 7-Bromometil-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se brometo de lítio (0,678 g) a uma solução (2,3 mL) de 7-clorometil-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (0,23 g) em THF e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Adicionou-se água à mistura reaccional, seguida de extracção, utilizando acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de magnésio e condensou-se, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,24 g) sob a forma de um sólido branco.

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

■ Exemplo de referência 32

- 1-Etil-7-(3-hidroxi-propil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Dissolveu-se ácido 3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)-propiónico (1,0 g) em THF (20 ml) e arrefeceu-se, para 0 °C, num banho de água gelada. Adicionou-se a esta solução trietilamina (0,525 ml) e cloroformiato de etilo (0,325 ml) e agitou-se, durante 30 minutos, à mesma temperatura. Adicionou-se à mistura boro-hidreto de sódio (0,36 g), sob arrefecimento num banho de metanol gelado. Adicionou-se à mistura, gota a gota, metanol (0,64 ml) e agitou-se, durante 1 hora, à mesma temperatura. Adicionou-se água à mistura reaccional, seguida de extracção utilizando acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de magnésio e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano : acetato de etilo = 1:1 → 0:1). Condensou-se o produto purificado até à secagem, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,71 g) sob a forma de um óleo incolor.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 1,88-1,95 (2H, m), 2,76 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 3,41 (3H, s), 3,71 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,74-3,83 (1H, m), 4,10-4,19 (1H, m), 7,07 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,11 (1H, dd, $J = 8,3$ e $1,8$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

■ Exemplo de referência 33

- 1-(2-Metoxi-etil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 10, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 184-185 °C

■ Exemplo de referência 34

- 1-Isobutil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo

Fez-se a síntese dos compostos do título da mesma maneira que no exemplo de referência 10, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 204-205 °C

■ Exemplo de referência 35

- 1-(2-Metoxi-etil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 13, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 163-166°C

■ Exemplo de referência 36

- 1-Isobutil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 13, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 154-155 °C

■ Exemplo de referência 37

- 1-Ciclopropil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 10, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,43 (2H, largo), 1,07 (2H, largo), 1,66 (3H, largo), 3,17-3,23 (1H, m), 7,35 (1H, largo), 7,50-7,56 (2H, m), 8,67 (1H, largo).

■ Exemplo de referência 38

- 1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-2,9-dioxa-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 10, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,22-0,23 (2H, m), 0,46-0,48 (2H, m), 0,98-1,07 (1H, m), 3,90 (1H, largo-d), 7,38-7,54 (3H, m), 9,42 (1H, largo).

■ Exemplo de referência 39

- 1-Ciclopropil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 13, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,44 (2H, largo), 1,08 (2H, largo), 1,30 (6H, largo), 3,20-3,25 (1H, m), 7,49 (1H, d, $J = 1,8$

Hz), 7,58 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,78 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 9,98 (1H, s).

■ Exemplo de referência 40

- 1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo de referência 13, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 124-125°C

■ Exemplo de referência 41

- 1-Ciclopropil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo

Dissolveu-se 1-(2-metoxi-etil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo (1,0 g) em DKF (10 ml) e arrefeceu-se, para 0 °C, num banho de água gelada. Adicionou-se-lhe hidreto de sódio (a 60 % em óleo, 0,167 g), à mesma temperatura e agitou-se a mistura, a 0 °C, durante 0,5 hora. Adicionou-se-lhe iodeto de metilo (0,261 ml) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Adicionou-se água (100 ml) à mistura reaccional e arrefeceu-se, para 0 °C, num banho de água gelada. Separou-se a matéria insolúvel precipitada e secou-se para se obter o composto do título (0,61 g) sob a forma de um pó branco.

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,10-0,17 (1H, m), 0,66-0,73 (1H, m), 0,82-0,92 (1H, m), 0,89 (3H, s), 1,21-1,29 (1H, m), 1,55 (3H, s), 3,16-3,22 (1H, m), 3,41 (3H, s), 7,50-7,57 (3H, m).

■ Exemplo de referência 42

- 1-Isobutil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 41, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,72 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,75 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,86 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,77-1,88 (1H, m), 3,35 (1H, dd, $J = 13,7, 6,6$ Hz), 3,45 (3H, s), 4,40 (1H, dd, $J = 13,7, 8,4$ Hz), 7,41 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,53-7,57 (2H, m).

■ Exemplo de referência 43

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

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo de referência 41, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,89 (3H, s), 1,55 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,59 (1H, ddd, $J = 10,4, 5,0, 3,7$ Hz), 3,75 (1H, ddd, $J = 10,4, 7,8, 3,4$ Hz), 3,94 (1H, ddd, $J = 14,4, 7,8, 3,7$ Hz), 4,12 (1H, ddd, $J = 14,4, 5,0, 3,4$ Hz), 7,52-7,55 (2H, m), 7,81-7,84 (1H, m).

Exemplo de referência 44

5-Ciclopropil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 10, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 25,2-253°C

■ Exemplo de referência 45

5-Isobutil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,9]diazepino-7-carbonitrilo

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 10, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 219-220 °C

■ Exemplo de referência 46

5-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][2,4]diazepino-7-carbonitrilo

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 10, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 234-236°C

■ Exemplo de referência 47

5-(2-Metoxi-etil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 10, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 247-248 °C

■ Exemplo de referência 48

Éster 3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)-propílico do ácido metano-sulfônico

Obteve-se a síntese do composto do título a partir de 1-etil-7-(3-hidroxipropil)-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepina e cloreto de metano-sulfonilo, de uma forma convencional.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,86 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 2,05-2,16 (2H, m), 2,79 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,03 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,74-3,83 (1H, m), 4,10-4,18 (1H, m), 4,26 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J = 8,3$ e $2,0$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

■ Exemplo de referência 49

1-Ciclopropil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 13, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,10-0,20 (1H, m), 0,66-0,73 (1H, m), 0,73-0,94 (1H, m), 0,89 (3H, s), 1,21-1,28 (1H, m), 1,55 (3H, s), 3,91-3,45 (1H, m), 3,45 (3H, s), 7,57 (1H, d, $8,4$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,79 (1H, dd, $J = 8,4$, $1,8$ Hz), 10,01 (1H, s).

■ Exemplos de referência 50

1-Isobutil-3,3,5-trimetil-2,9-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 13, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,71 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,75 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,86 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,76-1,90 (1H, m), 3,39 (1H, dd, $J = 13,6, 6,6$ Hz), 3,49 (3H, s), 4,42 (1H, dd, $J = 13,6, 8,4$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,76-7,79 (2H, m), 10,01 (1H, s).

■ Exemplo de referência 51

1-(2-Metoxi-etil)-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 13, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,88 (3H, s), 1,55 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,60 (1H, ddd, $J = 10,4, 5,2, 4,1$ Hz), 3,74 (1H, ddd, $J = 10,4, 7,1, 4,1$ Hz), 4,01-4,15 (2H, m), 7,75-7,78 (2H, m), 7,80-7,83 (1H, m), 10,01 (1H, s).

■ Exemplo de referência 52

5-Isobutil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 13, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 208-211°C

■ Exemplo de referência 53

5-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 13, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 183-188 °C

■ Exemplo de referência 54

1,3,3-Trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]-[1,4]diazepino-7-carbonitrilo

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 10, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 289-294 °C

■ Exemplo de referência 55

1-Etil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 10, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 215-218 °C

■ Exemplo de referência 56

3,3,5-Trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]-
[1,4]diazepino-7-carbonitrilo

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 10, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 250-251 °C

■ Exemplo de referência 57

5-Etil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-
[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 10, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 241-247 °C

■ Exemplo de referência 58

1,3,3-Trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]-
[1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 13, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 208-210 °C

■ Exemplo de referência 59

1-Etil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-
[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo de referência 13, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,07 (3H, largo), 1,29 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,57 (3H, largo), 4,57 (2H, q, $J = 7,1$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,57 (1H, largo), 7,77 (1H, dd, $J = 8,5, 1,8$ Hz), 8,42 (1H, largo), 9,99 (1H, s).

■ Exemplo de referência 60

3,3,5-Trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]-[1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 13, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 197-202 °C

■ Exemplo de referência 61

5-Etil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 13, utilizando materiais iniciais apropriados.

pf: 188-191 °C

■ Exemplo de referência 62

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

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 41, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,15-0,24 (2H, m), 0,38-0,51 (2H, m), 0,87 (3H, s), 0,93-1,01 (1H, m), 1,55 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,53-3,62 (1H, m), 3,73-3,79 (1H, m), 3,97-4,04 (1H, m), 4,06-4,13 (1H, m), 7,55 (1H, dd, $J = 8,5, 1, 9$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 1, 9$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 8,5$ Hz).

■ Exemplo de referência 63

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

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 41, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,14-0,22 (2H, m), 0,38-0,49 (2H, m), 0,87 (3H, s), 0,93-1,02 (1H, m), 1,55 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,53-3,65 (1H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 3,91-3,98 (1H, m), 4,05-4,13 (1H, m), 7,45 (1H, dd, $J = 8,5, 7,53$, (1H, dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

■ Exemplo de referência 64

5-Ciclopropil-1-ciclopropilmetil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo de referência 41, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,03-0,19 (3H, m), 0,27-0,41 (2H, m), 0,61-0,68 (1H, m), 0,81-0,93 (1H, m), 0,88 (3H, s), 1,21-1,29 (2H, m), 1,54 (3H, s), 3,06-3,26 (1H, m), 3,42 (1H, dd, $J = 14,3, 6,8$ Hz), 4,31 (1H, dd, $J = 14,3, 7,5$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 8,5, 1.8$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

■ Exemplo de referência 65

5-Ciclopropilmetil-1-(2-metoxi-etil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 13, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,13-0,25 (2H, m), 0,37-0,48 (2H, m), 0,87 (3H, s), 0,96-1,03 (1H, m), 1,55 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,54-3,59 (1H, m), 3,66 (1H, dd, $J = 14,2, 6,4$ Hz), 3,75 (1H, ddd, $J = 10,3, 7,2, 4,7$ Hz), 4,04-4,19 (3H, m), 7,78 (1H, dd, $J = 8,4, 1,7$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 10,0 (1H, s).

■ Exemplo de referência 66

1-Ciclopropilmetil-5-(2-metoxi-etil)-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 13, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,14-0,24 (2H, m), 0,38-0,50 (2H, m), 0,87 (3H, s), 0,97-1,07 (1H, m), 1,55 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,53-3,59 (1H, m), 3,65 (1H, dd, $J = 14,2, 6,4$ Hz), 3,73-3,79 (1H, m), 4,03-4,16 (3H, m), 7,51 (1H, d, $J =$

8,4 Hz), 7,79 (1H, dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 10,0 (1H, s).

■ Exemplo de referência 67

5-Ciclopropil-1-ciclopropilmetil-3,3-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo de referência 13, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,09-0,07 (1H, m), 0,09-0,20 (2H, m), 0,27-0,40 (2H, m), 0,62-0,68 (1H, m), 0,83-0,92 (1H, m), 0,88 (3H, s), 1,20-1,28 (2H, m), 1,54 (3H, s), 3,27-3,33 (1H, m), 3,45 (1H, dd, $J = 14,3, 6,8$ Hz), 4,34 (1H, dd, $J = 14,3, 7,5$ Hz), 7,43 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,77 (1H, dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz), 7,92 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 10,0 (1H, s).

■ Exemplo 1

■ Síntese de 7-[4-{1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)-butil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Adicionou-se paládio em carvão a 10 % (0,52 g) a uma solução (50 ml) de 7-[4-(1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)but-1-inil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (2,2 g) em metanol. Submeteu-se a mistura a uma redução catalítica, à temperatura ambiente e à pressão normal. Eliminou-se o catalisador por filtração através de celite, seguido da concentração, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,93 g) sob a forma de um sólido castanho.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 1,61-1,79 (4H, m), 2,68 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,40 (3H, s), 3,71-3,81 (3H, m), 4,01-4,18 (1H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 7,20 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,70-7,74 (2H, m), 7,83-7,86 (2H, m).

■ Exemplo 2

• Síntese de 7-(4-aminobutil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se hidrato de hidrazina (0,5 ml) a uma solução (60 ml) de 7-[4-(1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)butil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona (1,93 g) em metanol. Agitou-se a mistura, durante 5,5 horas, ao mesmo tempo que se aquecia à temperatura de refluxo. Depois de se arrefecer para a temperatura ambiente, adicionou-se à mistura reaccional uma solução aquosa de hidróxido de sódio 1 N, seguida de extracção utilizando acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de magnésio anidro e condensou-se, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,2 g) sob a forma de um sólido amarelo.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,47-1,58 (2H, m), 1,52 (3H, s), 1,62-1,73 (4H, m), 2,66 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,76 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,41 (3H, s), 3,71-3,84 (1H, m), 4,03-9,18 (1H, m), 7,02-7,0,9 (2H, m), 7,21 (1H, d, $J = 8,3$ Hz).

■ Exemplo 3

Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{4-[(piridin-4-ilmetil)-amino]butil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se 4-piridina-carbaldeído (0,15 ml) a uma solução (10 ml) de 7-(4-aminobutil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (0,51 g) em metanol. Agitou-se a mistura, durante uma hora, à temperatura ambiente, em atmosfera de azoto. Adicionou-se à mistura boro-hidreto de sódio (0,2 g) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. O líquido foi depois condensado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 9:1→3:2). Condensou-se o produto purificado, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,38 g) sob a forma de uma matéria oleosa incolor.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,47-1,58 (2H, m), 1,53 (3H, s), 1,53-1,60 (2H, m), 1,62-1,71 (2H, m), 2,62-2,68 (4H, m), 3,40 (3H, s), 3,69-3,81 (3H, m), 4,03-4,19 (1H, m), 7,01 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J = 8,3, 1,9$ Hz), 7,21 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,25-7,28 (2H, m), 8,53-8,56 (2H, m).

■ Exemplo 4

Síntese de dicloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(4-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(piridin-4-ilmetil)amino}butil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Adicionou-se (2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridina-5-il)acetaldeído (0,18 g) e ácido acético (0,1 ml) a uma solução de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{4-[(piridin-4-ilmetil)-amino]butil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (0,38 g) em 1,2-dicloroetano (5 ml). Agitou-se a mistura, durante 30 minutos, à temperatura ambiente, adicionou-se à mistura triacetoxiboro-hidreto de sódio (0,32 g) e agitou-

se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Condensou-se a mistura reaccional a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 1:0 → 9:1). Condensou-se o produto purificado a pressão reduzida. Adicionou-se uma solução de acetato de etilo em ácido clorídrico 6 N (1,0 ml) a uma solução (20 ml) do resíduo, em acetato de etilo, e agitou-se o líquido, à temperatura ambiente. Separou-se o precipitado insolúvel, lavou-se com acetato de etilo e secou-se para se obter o composto do título (0,43 g) sob a forma de um sólido branco.

RMN do ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,69 (3H, s), 1,03 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,30 (3H, s), 1,56 (2H, largo), 1,76 (2H, largo), 2,38 (3H, s), 2,59 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 3,13 (2H, largo), 3,31 (3H, s), 3,22-3,38 (2H, m), 3,40-3,55 (1H, m), 3,99-4,08 (1H, m), 4,42 (2H, largo), 4,64 (2H, largo), 6,56 (1H, s), 6,75 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,38 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,63 (1H, largo), 8,22 (2H, largo), 8,92 (2H, largo).

■ Exemplo 5

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{4-[(2-metilpiridin-3-ilmetil)amino]butil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 1,52-1,61 (2H, m), 1,63-1,70 (2H, m), 2,56 (3H, s), 2,62-2,73 (4H, m), 3,40 (3H, s), 3,68-3,81 (3H, m), 4,02-4,19 (1H, m), 7,01-7,11 (3H, m), 7,20 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,58-7,61 (1H, m), 8,38-8,40 (1H, m).

■ Exemplo 6

• Síntese de dicloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(4-{N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]amino}butil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,04 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,31 (3H, s), 1,59 (2H, largo), 1,74 (2H, largo), 2,50 (3H, s), 2,61 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,80 (2H, largo), 3,10 (2H, largo), 3,31 (3H, s), 3,55-3,70 (1H, m), 3,95-4,08 (1H, m), 4,37 (4H, largo), 6,56 (1H, s), 6,82 (1H, largo), 6,95 (1H, s), 7,13 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,39 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,68 (1H, largo), 7,81 (1H, largo), 7,91 (1H, largo), 8,71 (2H, largo) largo.

■ Exemplo 7

• Síntese de 7-[3-(1,3-dioxo-1,3-di-hidroisoindol-2-il)propil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 1, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,15 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 2,00-2,13 (2H, m), 2,72 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,42 (3H, s), 3,68-3,73 (3H, m), 3,98-4,11 (1H, m), 7,07-7,10 (2H, m), 7,17-7,20 (1H, m), 7,70-7,75 (2H, m), 7,82-7,85 (2H, m).

■ Exemplo 8

- Síntese de 7-(3-aminopropil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 2, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,19 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,54 (3H, s), 1,76 (2H, largo), 1,74-1,91 (2H, m), 2,71 (2H, t, $J = 8,2$, Hz), 2,84 (2H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,42 (3H, s), 3,81-3,95 (1H, m), 4,08-4,19 (1H, m), 7,49-7,14 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m).

■ Exemplo 9

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(piridin-4-il-metil)amino]propil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,20 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 1,78-1,91 (2H, m), 2,66-2,74 (4H, m), 3,39 (3H, s), 3,71-3,89 (3H, m), 4,05-4,16 (1H, m), 7,02-7,10 (3H, m), 7,19-7,26 (2H, m), 8,52-8,56 (2H, m).

■ Exemplo 10

- Síntese de dicloridrato de 1-etil-3,1,5-trimetil-7-(3-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(piridin-4-ilmetil)amino}propil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,69 (3H, s), 1,03 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,32 (3H, s), 2,05 (2H, largo), 2,38 (3H, s), 2,60 (2H, largo), 3,04 (2H, largo), 3,31 (3H, s), 3,25-3,50 (2H, m), 3,40-3,65 (1H, m), 3,91-4,08 (1H, m), 4,38 (2H, largo), 4,58 (2H, largo), 6,55 (1H, s), 6,75 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,25 (1H, s), 7,38 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,17 (2H, largo), 8,88 (2H, largo).

■ Exemplo 11

- Síntese de cloridrato de 7-(2-aminoetil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se uma solução (6 ml) de acetato de etilo em ácido clorídrico 4 N a uma solução de éster terc-butílico do ácido [2-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,9]diazepino-7-il)-etil]-carbâmico (0,38 g) em acetato de etilo e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Condensou-se a mistura reaccional, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,26 g) sob a forma de um sólido amorfo, cor-de-laranja claro.

RMN do ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,39 (3H, s), 2,91-3,00 (2H, m), 3,02-3,13 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,68-3,83 (1H, m), 3,95-4,11 (1H, m), 7,11-7,16 (1H, m), 7,23 (1H, largo), 7,31-7,35 (1H, m), 8,06 (3H, largo).

■ Exemplo 12

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(piridin-4-il-metil)amino]etil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se trietilamina (0,1 ml) e 4-piridina-carbaldeído (0,094 ml) a uma solução (10 ml) de cloridrato de 7-(2-aminoetil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (0,26 g) em metanol. Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Adicionou-se boro-hidreto de sódio (0,11 g) e agitou-se mais a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. O líquido reaccional foi condensado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 9:1→3:2). Condensou-se o produto purificado, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,21 g) sob a forma de uma matéria oleosa incolor.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,86 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 2,82-2,94 (4H, m), 3,40 (3H, s), 3,73-3,85 (1H, m), 3,89 (2H, s), 4,02-4,18 (1H, m), 7,05-7,11 (2H, m), 7,20-7,26 (3H, m), 8,52-8,55 (2H, m).

■ Exemplo 13

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(2-metilpiridin-3-ilmetil)amino]etil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1 18 (3H, t, $J = 7,1$

Hz), 1,53 (3H, s), 2,52 (3H, s), 2,82-2,88 (2H, m), 2,93-2,99 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,75-3,82 (1H, m), 3,81 (3H, s), 4,11-4,18 (1H, m), 7,06-7,12 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,53-7,57 (1H, m), 8,37-8,40 (1H, m).

■ Exemplo 14

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(4-metilpiridin-3-ilmetil)amino]etil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,82-2,87 (2H, m), 2,93-2,99 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,75-3,84 (1H, m), 3,82 (3H, s), 4,10-4,20 (1H, m), 7,06-7,12 (3H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 8,38 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 8,41 (1H, s).

■ Exemplo 15

• Síntese de dicloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(piridin-4-ilmetil)amino}etil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese dos compostos do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_6) δ ppm: 0,69 (3H, s), 1,02 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,31 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,08, (2H, largo), 3,29 (3H, s), 3,11-3,42 (2H, m), 3,42-3,70 (3H, m), 3,91-4,10 (1H, m), 9,36 (2H, largo), 4,57 (2H, largo), 6,54 (1H, s), 6,71 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,15,20 (1H, m), 7,30 (1H, s),

7,37-7,40 (1H, m), 7,60-7,63 (1H, m), 8,16 (2H, largo), 8,86 (2H, largo).

■ Exemplo 16

• Síntese de dicloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]amino}etil)1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,03 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,32 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,84 (2H, largo), 3,14 (2H, largo), 3,34 (3H, s), 3,25-3,45 (2H, m), 3,50-3,70 (1H, m), 3,90-4,08 (1H, m), 4,38 (2H, largo), 4,47 (2H, largo), 6,76 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 6,93 (1H, s), 7,23 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,36 (1H, s), 7,40 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,69 (1H, largo), 7,82 (1H, largo), 7,90 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,71 (2H, largo).

■ Exemplo 17

• Síntese de dicloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)amino}etil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,72 (3H, s), 1,04 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,33 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,89 (4H,

largo), 3,31 (3H, s), 3,50 (2H, largo), 3,72-3,77 (1H, m), 4,02-4,07 (1H, m), 4,42 (2H, largo), 4,61 (2H, largo), 6,54 (1H, s), 6,70 (1H, largo), 7,23 (1H, largo), 7,34 (1H, s), 7,40 (1H, largo), 7,64 (1H, largo), 7,86 (1H, largo), 8,73 (2H, largo).

■ Exemplo 18

• Síntese de dicloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-metilpiridin-3-ilmetil)amino}etil)-1,5-di-hidrobenczo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,71 (3H, s), 1,04 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,33 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,74 (2H, largo), 3,15 (2H, largo), 3,33 (3H, s), 3,51 (2H, largo), 3,72-3,77 (1H, m), 4,02-4,07 (1H, m), 4,42 (2H, largo), 4,75 (2H, largo), 6,53 (1H, s), 6,70 (1H, largo), 7,23-7,26 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,42-7,44 (1H, m), 7,64 (1H, largo), 7,86 (1H, largo), 8,76 (1H, largo), 9,20 (1H, largo).

■ Exemplo 19

• Síntese de 7-aminoetil-1,5-dimetil-1,5-di-hidrobenczo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se paládio em carvão a 10 % a uma solução (20 ml) de 1,5-dimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benczo[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo (0,3 g) em ácido acético e fez-se uma redução catalítica, à temperatura

ambiente, numa atmosfera de 4 atm. Eliminou-se o catalisador por filtração em celite, seguido da concentração, a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 9:1 → 5:5). Condensou-se o produto purificado, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,17 g) sob a forma de um sólido branco amarelado. RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 3,28 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 3,42 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,38=3,42 (1H, m), 3,94 (2H, s), 7,26-7,29 (3H, m).

■ Exemplo 20

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

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 19, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,75-3,82 (1H, m), 3,93 (2H, s), 7,13-7,19 (1H, m), 7,20-7,23 (1H, m), 7,25-7,27 (2H, m).

■ Exemplo 21

- Síntese de 7-aminometil-1,3,3,5-tetrametil-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 19, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,85 (3H, s), 1,54 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,93 (2H, s), 7,18-7,26 (3H, m).

■ Exemplo 22

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[piridin-4-ilmetil)amino]etil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,69-3,82 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,87 (2H, s), 4,04-4,20 (1H, m), 7,23-7,26 (3H, m), 7,29-7,32 (2H, m), 8,56-8,58 (2H, m).

■ Exemplo 23

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[2-metilpiridin-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,77-3,88 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,88 (2H, s), 4,09-9,18 (1H, m), 7,11-7,15 (1H, m), 7,24-7,29 (3H, m), 7,63-7,65 (1H, m), 8,41-8,43 (1H, m).

■ Exemplo 24

- Síntese de 1,5-dimetil-7-[[2-metilpiridin-3-ilmetil)-amino]metil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 2,59 (3H, s), 3,27 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 3,37-3,43 (7H, m), 3,82 (2H, s), 3,86 (2H, s), 7,10-7,14 (1H, m), 7,23-7,26 (3H, m), 7,61-7,65 (1H, m), 8,39-8,42 (1H, m).

■ Exemplo 25

• Síntese de 1,3,3,5-tetrametil-7-[(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]metil]-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,85 (3H, s), 1,54 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,44 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,88 (2H, s), 7,11-7,15 (1H, m), 7,20-7,26 (3H, m), 7,62-7,64 (1H, m), 8,41-8,43 (1H, m).

■ Exemplo 26

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[[(2-piridin-3-il)-etil)amino]metil]-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se ortoformiato de trimetilo (9 ml) a uma solução (50 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído (2,2 g) e 3-(2-aminoetil)piridina (1,0 g) em metanol. Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 2 horas.

Condensou-se o líquido reaccional, a pressão reduzida e arrefeceu-se com gelo a solução (50 ml) do resíduo em metanol. Adicionou-se-lhe boro-hidreto de sódio (0,34 g) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Adicionou-se água ao líquido reaccional, seguido da concentração a pressão reduzida. Extraíu-se o resíduo por meio de acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio anidro e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo foi depois purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica NH (acetato de etilo : metanol = 9:1). Condensou-se o produto purificado, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (2,5 g) sob a forma de uma matéria oleosa incolor.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,53 (3H, s), 2,80-2,90 (2H, m), 2,90-2,99 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,72-3,90 (1H, m), 3,83 (2H, s), 4,06-4,22 (1H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,20-7,28 (2H, m), 7,59 (1H, td, $J = 2,0, 7,8 \text{ Hz}$), 8,45-8,53 (2H, m).

■ Exemplo 27

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-{[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etilamino]metil)-1,5-di-hidrobenczo-[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se boro-hidreto de sódio (0,15 g) a uma solução (150 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído (1,1 g) em metanol e 5-(2-aminoetil)-2-acetil-5H-furo[3,2-c]piridin-4-ona (1,0 g) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Filtrou-se o líquido reaccional para eliminar a matéria insolúvel e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida.

O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 9:1 → 5:5). Condensou-se o produto purificado, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,1 g) sob a forma de um sólido amorfo incolor.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 2,15 (1H, largo), 2,42 (3H, s), 3,02-3,10 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,75-3,81 (1H, m), 3,86 (2H, s), 4,09-4,20 (3H, m), 6,49 (1H, d, $J = 6,7$ Hz), 6,53 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,15-7,21 (4H, m).

■ Exemplo 28

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[2-(4-oxo-4H-furo-[3,2-c]piridin-5-il)etilamino]metil)-1,5-di-hidrobenzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 27, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 3,52 (3H, s), 2,95 (2H, largo), 3,36 (3H, s), 3,74-3,82 (1H, m), 3,86 (2H, largo), 4,02-4,14 (1H, m), 4,20 (2H, largo), 6,57 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,14-7,26 (4H, m), 7,50 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

■ Exemplo 29

- Síntese de 7,7'-azanodi-ilbis(metileno)bis(1-etil-3,3,5-trimetil-1H-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se paládio em carvão a 10 % (0,3 g) a uma solução (20 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carbonitrilo (1,4 g), em ácido acético e fez-se uma redução catalítica,

à temperatura ambiente, numa atmosfera de 4 atm. Eliminou-se o catalisador por filtração em celite, seguido da concentração, a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 9:1 → 5:5). Condensou-se o produto purificado, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,19 g) sob a forma de uma matéria oleosa incolor. RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,84 (6H, s), 1,19 (6H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,54 (6H, s), 3,43 (6H, s), 3,71-3,92 (2H, m), 3,87 (4H, s), 4,01-4,18 (2H, m), 7,24-7,27 (6H, m).

■ Exemplo 30

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(piridina-4-il-metil)-amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se 5-(2,2-di-hidroxietil)-2-metil-5H-furo-[3,2-c]piridino-4-ona (0,21 g) e ácido acético (0,1 ml) a uma solução (15 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{{(piridin-4-ilmetil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (0,38 g) em 1,2-dicloroetano e agitou-se a mistura, durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Adicionou-se boro-hidreto de triacetoxi e sódio (0,42 g) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Condensou-se a mistura reaccional a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 1:0 → 4:1). Condensou-se o produto purificado, a pressão reduzida e o resíduo recristalizou em éter, para se obter o composto do título (0, 47 g) sob a forma de um pó branco. pf: 143 a 145 °C

■ Exemplo 31

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona.

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)
pf: 143 a 154 °C

■ Exemplo 32

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)
pf: 172 a 173 °C

■ Exemplo 33

• Síntese de dicloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-{[N-[3-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)propil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]metil)-1-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. RMN do ¹H (CDCl₆) δ ppm: 0,66 (3H, s), 1,04

(3H, largo), 1,33 (3H, s), 2,29 (2H, largo), 2,41 (3H, s), 2,80 (3H, largo). 3,08 (2H, largo), 3,33 (3H, s), 3,73-3,79 (1H, m), 3,93-9,01 (3H, m), 4,46 (2H, largo), 4,57 (2H, largo), 6,56 (1H, s), 6,67 (1H, d, J = 6,2 Hz), 7,42-7,44 (1H, m), 7,48-7,59 (2H, m), 7,88 (2H, largo), 8,76 (1H, largo), 8,93 (1H, largo).

■ Exemplo 34

• Síntese de dicloridrato de 7,7'-(piridin-4-ilmetil-azanedi-il)bis(metileno)bis(1-etil-3,3,5-trimetil-1H-benzo-[b][1,4]diazepino-2,4-diona)

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,69 (6H, s), 1,07 (6H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (6H, s), 3,35 (6H, s), 3,74-3,81 (2H, m), 3,94-4,04 (2H, m), 4,52 (2H, largo), 4,82 (4H, s), 7,45-7,47 (4H, m), 8,08 (2H, d, J = 6,7 Hz), 8,05-8,40 (2H, m), 8,88 (2H, d, J = 6,7 Hz),

■ Exemplo 35

• Síntese de dicloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,67 (3H, s), 1,01 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 2,41-2,59 (5H, m), 2,83 (2H, largo),

3,25 (3H, s), 3,61-3,83 (3H, m), 3,92-3,97 (1H, m), 4,16 (2H, largo), 6,59 (1H, largo), 7,22 (2H, largo), 7,40 (2H, largo), 7,48-7,63 (2H, m), 7,67-7,68 (1H, m), 7,71-7,75 (1H, m), 8,10-8,12 (1H, m), 8,24 (1H, largo), 8,44 (1H, largo).

■ Exemplo 36

• Síntese de dicloridrato de 1,5-dimetil-7-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 2,38 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,54 (2H, largo), 2,75 (2H, largo), 3,05 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 3,26 (6H, s), 3,32 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 3,75 (2H, largo), 4,14 (2H, largo), 6,45 (1H, largo), 6,63 (1H, largo), 7,24 (1H, largo), 7,33 (1H, largo), 7,50 (2H, largo), 7,68 (1H, largo), 8,25 (1H, largo), 8,56 (1H, largo).

■ Exemplo 37

• Síntese de dicloridrato de 1,3,3,5-tetrametil-7-({N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,34 (3H, s), 2,51

(3H, s), 2,55 (2H, largo), 2,82 (2H, largo), 3,30 (6H, s), 3,78 (2H, largo), 4,19 (2H, largo), 6,73 (1H, largo), 6,88 (1H, largo), 7,31 (3H, largo), 7,60 (2H, largo), 7,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1H, largo), 8,56 (1H, largo).

■ Exemplo 38

• Síntese de dicloridrato de 1,3,3,5-tetrametil-7-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metil-piridin-3-il-metil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 4,70 (3H, s), 1,34 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,56 (2H, largo), 2,79 (2H, largo), 3,30 (6H, s), 3,77 (2H, largo), 4,15 (2H, largo), 6,46 (1H, largo), 6,63 (1H, largo), 7,31 (3H, largo), 7,50 (1H, largo), 7,68 (1H, largo), 8,24 (1H, largo), 8,56 (1H, largo).

■ Exemplo 39

• Síntese de tricloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(2-piridin-3-iletil)-N-(piridin-4-ilmetil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4-c]diazepina-7-carbaldeído (0,92 g) e ácido acético (0,1 ml) a uma solução (15 ml) de (2-piridino-3-iletil)-4-ilmetilamina (0,81 g) em 1,2-dicloroetano e agitou-se a mistura, durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Adicionou-se boro-hidreto de

triacetoxi e sódio (0,90 g) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Condensou-se a mistura reaccional a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 100:0 → 90:10). Condensou-se o produto purificado, a pressão reduzida. Adicionou-se uma solução de acetato de etilo em ácido clorídrico 4 N (1,0 ml) a uma solução (20 ml) do resíduo em acetato de etilo e agitou-se o líquido, à temperatura ambiente. Separou-se a matéria insolúvel precipitada, lavou-se com acetato de etilo e secou-se para se obter o composto do título (0,83 g) sob a forma de um sólido branco.

RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,68 (3H, s), 1,06 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,33 (3H, s), 3,00 (2H, largo), 3,32 (3H, s), 3,10-3,45 (4H, m), 3,74-3,79 (1H, m), 3,94-4,00 (3H, m), 7,43 (2H, largo), 7,98-8,02 (2H, m), 8,45 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,82-8,88 (6H, m).

■ Exemplo 40

• Síntese de cloridrato de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il-metil)-N-(2-piridin-3-iletil)benzamida

Adicionou-se cloreto de benzoílo (0,13 ml) a uma solução de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[(2-piridin-3-iletil-amino)metil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (0,38 g) em acetonitrilo e trietilamina (0,17 ml), sob arrefecimento com gelo. Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Adicionou-se à mistura reaccional uma solução aquosa de hidrogenocarbonato de sódio, seguido de extracção com acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio anidro e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por

cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo: metanol = 91:9). Condensou-se o produto purificado a pressão reduzida. Adicionou-se uma solução de etanol em ácido clorídrico 1 N (0,87 ml) a uma solução (10 ml) do resíduo em álcool isopropílico e condensou-se o líquido, a pressão reduzida. O resíduo recristalizou numa mistura de etanol-éter para se obter o composto do título (0,26 g) sob a forma de um pó branco acastanhado claro. RMN do ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,73 (3H, s largo), 0,98-1,14 (3H, m), 1,34 (3H, s), 2,74-3,94 (8H, m), 3,94-4,11 (1H, m), 4,52 e 4,82 (2H, s largo), 6,90-7,60 (8H, m), 7,60-9,10 (4H, m).

■ Exemplo 41

• Síntese de cloridrato de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-4-metil-N-(2-piridin-3-iletil)benzamida

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 40, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,73 (3H, s), 1,09 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,34 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,88-3,94 (8H, m), 3,94-4,11 (1H, m), 4,35-5,05 (2H, m), 6,88-7,63 (7H, m), 7,63-9,10 (4H, m).

■ Exemplo 42

• Síntese de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-(2-piridin-3-iletil)benzeno-sulfonamida

Adicionou-se trietilamina (0,15 ml) a uma solução (6 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[(2-piridin-3-il-etil-amino)metil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (0,35 g) em acetonitrilo. Arrefeceu-se a mistura com gelo. Adicionou-se cloreto de benzeno-sulfonilo (0,13 ml) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Condensou-se o líquido reaccional, a pressão reduzida. Adicionou-se água ao resíduo, seguido de extracção com acetato de etilo.

Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio anidro. Após concentração, a pressão reduzida, purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica NH (hexano : acetato de etilo = 30:70). Condensou-se o produto purificado, a pressão reduzida e o resíduo recristalizou numa mistura de acetato de etilo - éter, para se obter o composto do título (0,1 g) sob a forma de um pó branco.

pf: 143,2 a 146,4 °C

■ Exemplo 43

• Síntese de cloridrato de 7-{[N-benzil-N-(2-piridin-3-il-etil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,72 (3H, s), 1,05 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,34 (3H, s), 2,59-3,72 (8H, m), 3,72-3,94 (1H, m), 3,94-4,11 (1H, m), 4,33-4,65 (3H, m), 6,85-8,18 (10Hz) m), 8,30-8,77 (2H, m), 11,17 (1H, s largo).

■ Exemplo 44

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(4-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 160 a 161 °C

■ Exemplo 45

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-metilpiridin-3-il-metil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 171 a 174 °C

■ Exemplo 46

- Síntese de 7-({N-(2,6-dimetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 148 a 149 °C

■ Exemplo 47

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(6-metilpiridin-3-il-metil)amino]metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)
pf: 123 a 125 °C

■ Exemplo 48

• Síntese de dicloridrato de N-[2-({[(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-1,5-benzodiazepin-7-il)metil][2-(piridin-3-il)etil]amino}metil)fenil]metano-sulfonamida

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,71 e 0,73 (3H, s), 0,90-1,20 (3H, m), 1,33 (3H, s), 2,69-2,80 (1H, s largo), 2,85 (2H, s largo), 2,92-3,10 (4H, m), 3,20-3,70 (3H, m), 3,70-3,96 (3H, m), 3,36-4,10 (1H, m), 4,46-4,73 (2H, m), 7,00-7,70 (7H, m), 7,70-8,30 (2H, m), 8,52-8,8 (2H, m), 9,30-9,5,9 (1H, m), 10,90 (1H, s largo).

■ Exemplo 49

• Síntese de dicloridrato de 7-{[N-(2,4-dimetiltiazol-5-il-metil)-N-(2-piridin-3-iletil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 0,73 (3H, s), 1,09 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,34 (3H, s), 2,30 (3H, s largo), 2,59 (3H, s), 2,65-5,20 (13H, m), 6,32-8,07 (4H, m), 8,16-8,40 (1H, m), 8,66-8,90 (2H, m), 11,91 (1H, s largo).

■ Exemplo 50

• Síntese de cloridrato de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il-metil)-2-metil-N-(2-piridin-3-iletil)benzamida

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 40, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 0,71 e 0,75 (3H, s), 1,00-1,12 (3H, m), 1,32 e 1,34 (3H, s), 2,03 e 2,04 (3H, s), 2,85-5,50 (8H, m), 3,26 e 3,34 (3H, s), 6,86 (0,4H, d, $J=7,8$ Hz), 7,05-7,98 (8,3H, m), 8,39 (0,9H, s largo), 8,63 (0,4H, s largo), 8,74 (0,5H, s largo), 8,87 (0,5H, s largo).

■ Exemplo 51

• Síntese de tricloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-piridin-3-il-etil)amino]-metil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,72 (3H, s), 1,06 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,34 (3H, s), 2,68 (3H, largo), 3,10 (2H, largo), 3,34 (3H, s), 3,18-3,60 (4H, m), 3,74-3,90 (3H, m), 3,99-4,05

(1H, m), 7,49 (2H, largo), 7,73 (1H, largo), 7,87 (1H, largo), 7,98-8,01 (1H, largo), 8,45 (1H, largo), 8,68-8,70 (2H, m), 8,81 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,89 (1H, largo).

■ Exemplo 52

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-[2-(4-oxo-4H-furo-[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(tiazol-2-il-metil)amino]-metil)-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 171 a 172 °C

• Exemplo 53

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(tiazol-2-il-metil)-amino]metil)-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 146 a 147 °C

■ Exemplo 54

- Síntese de tricloridrato de 7-{[N-(2,6-dimetilpiridin-3-ilmetil)-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais

apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,68 (3H, s), 1,02 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,32 (3H, s), 3,32 (9H, s), 3,32 (3H, s), 3,67 (2H, largo), 3,60-3,82 (1H, m), 3,78 (2H, largo), 3,82 (2H, largo), 3,97-4,04 (1H, m), 7,28 (1H, largo), 7,34 (1H, largo), 7,39-7,41 (1H, m), 7,67 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,82-7,85 (1H, m), 8,43 (1H, largo), 8,56 (1H, largo), 8,61 (1H, largo).

■ Exemplo 55

• Síntese de tricloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-(4-metilpiridin-3-il-etil)-amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,67 (3H, s), 1,01 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,32 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,63-3,75 (3H, m), 3,87 (4H, largo), 3,95-4,08 (1H, m), 7,25 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,38-7,40 (1H, m), 7,81-7,86 (2H, m), 8,55 (1H, largo), 8,62 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,86 (1H, largo).

■ Exemplo 56

• Síntese de tricloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(4-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-piridin-3-il-etil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 39, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm : 0,70 (3H, s), 1,03 (3H, largo), 1,33 (3H, s), 2,33 (3H, largo), 2,86 (2H, largo), 3,10 (2H, largo), 3,32 (3H, s), 3,31-3,41 (1H, m), 3,77 (4H, largo), 4,00-4,06 (1H, m), 7,20 (1H, largo), 7,43 (2H, largo), 7,80 (1H, largo), 7,97 (1H, largo), 8,41 (1H, largo), 8,70 (2H, largo), 8,79-8,81 (2H, m).

• Exemplo 57

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-amino}metil)-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 161 a 162 °C

■ Exemplo 58

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-metiltiazol-5-il-metil)amino]metil)-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 188 a 189 °C

■ Exemplo 59

• Síntese de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-(2-

piridin-3-iletil)amida do ácido 2-metil-2H-pirazol-3-sulfônico

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 42, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (acetato de etilo)

pf: 123 a 124°C

■ Exemplo 60

• Síntese de dicloridrato de 7-{[N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-(2-piridin-3-iletil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter de dietilo)

pf: 136 a 145 °C

■ Exemplo 61

• Síntese de tricloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-piridin-4-il-etil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 39, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,71 (3H, s), 1,07 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,34 (3H, s), 2,71 (5H, largo), 3,20-3,39 (3H, m), 3,37 (3H, s), 3,55 (2H, largo), 3,77 (2H, largo), 3,99-4,04 (1H, m), 7,31 (1H, largo), 7,47 (2H, largo), 7,85 (2H,

largo), 7,95 (2H, largo), 8,68 (1H, largo), 8,85 (2H, largo).

■ Exemplo 62

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 164 a 165 °C

■ Exemplo 63

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-metilpiridin-3-il-metil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 181 a 183 °C

■ Exemplo 64

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-metiltiazol-5-il-metil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona,

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 134 a 136 °C

■ Exemplo 65

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[(tiazol-2-ilmetil)-amino]metil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,74-3,84 (1H, m), 3,92 (2H, s), 4,09-4,18 (3H, m), 7,25-7,27 (3H, m), 7,30 (1H, d, $J = 3,3$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = -3,3$ Hz).

■ Exemplo 66

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[(4-metilpiridin-3-ilmetil)amino]metil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 2,38 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,74-3,84 (1H, m), 3,83 (2H, s), 3,87 (2H, s), 4,09-4,18 (1H, m), 7,09 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 7,24-7,27 (3H, m), 8,39 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 8,46 (1H, s).

■ Exemplo 67

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[[(4-metiltiazol-5-ilmetil) amino] metil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 2,40 (3H, s), 3,43 (3H, s), 3,75,-3,84 (1H, m), 3,86 (2H, s), 3,97 (2H, s), 4,09-4,18 (1H, m), 7,22-7,28 (3H, m), 8,65 (1H, s).

Exemplo 68

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[N-[2-(4-metil-7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridin-6-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil) amino] metil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter de dimetilo)

pf: 164-165 °C

■ Exemplo 69

- Síntese de 7-[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-ilmetil) amino]-metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter de dietilo)
pf: 193-195 °C

■ Exemplo 70

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(4-metil-7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridin-6-il)etil]-N-(4-metilpiridin-3-il-metil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter de dietilo)
pf: 203-204 °C

■ Exemplo 71

• Síntese de 7-{[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-metilpiridin-3-ilmetil)amino]-metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

~

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter de dietilo)
pf: 181-182 °C

■ Exemplo 72

• Síntese de 7-{[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(tiazol-2-il-metil)amino]metil}-1-

etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter de dietilo)
pf: 157-159 °C

■ Exemplo 73

• Síntese de tricloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-(4-metiltiazol-5-il-metil)-amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,68 (3H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,70 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,68 (2H, s), 3,67-3,76 (1H, m), 3,84 (4H, largo), 3,97-4,06 (1H, m), 7,25-7,27 (1H, m), 7,34 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 6,0, 7,7 Hz), 8,48-8,50 (1H, m), 8,62 (1H, d, J = 5,5 Hz), 8,95-8,97 (1H, m).

■ Exemplo 74

• Síntese de dicloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{(N-[(1-metil-1H-indazol-3-il)metil]-N-[2-(piridin-3-il)etil]-amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (D_2O) δ ppm: 0,73 (3H, s), 1,11 (3H, t, J = 7,0

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

■ Exemplo 75

• Síntese de dicloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(2-metiloxazol-4-ilmetil)-N-(2-piridin-3-il-etil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. RMN do ^1H (D_2O) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,14 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,43 (3H, s), 2,48 (3H, s), 3,21-3,33 (2H, m), 3,37-3,52 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,77-3,93 (1H, m), 4,07-4,21 (1H, m), 4,36 (2H, s), 4,47 (2H, dd, J = 13,6, 22,0 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 1,4, 8,4 Hz), 7,54-7,60 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 5,6, 7,9 Hz), 7,95 (1H, s largo), 8,09 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,54 (1H, s largo), 8,58 (1H, d, J = 5,6 Hz).

■ Exemplo 76

• Síntese de dicloridrato de 7-{[N-[2-(2,3-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,04 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,33 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,45 (3H, largo), 2,77 (2H, largo), 3,28 (3H, s), 3,71-3,83 (3H, m), 3,94-4,07 (3H, m), 4,08 (2H, largo), 6,54 (1H, largo), 7,24 (1H, largo), 7,35 (2H, largo), 7,42 (1H, largo), 7,67 (1H, largo), 8,26 (1H, largo), 8,52 (1H, largo).

■ Exemplo 77

• Síntese de dicloridrato de 7-{[N-[2-(2,3-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,03 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,33 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,24 (3H, largo), 2,31 (3H, s), 2,80 (2H, largo), 3,28 (3H, s), 3,71-3,84 (3H, m), 3,94-4,11 (5H, m), 6,50 (1H, largo), 7,24 (1H, largo), 7,36 (2H, largo), 7,40 (1H, largo), 7,59 (1H, largo), 8,59 (1H, largo), 8,64 (1H, largo).

■ Exemplo 78

• Síntese de tricloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(2-metilpiridin-3-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]metil)-1,5-di-hidrobzeno[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 39, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 0,72 (3H, s), 1,05 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,34 (3H, s), 2,70 (BH, largo), 3,34 (3H, largo), 3,78 (3H, largo), 4,01-4,20 (5H, m), 7,47 (1H, largo), 7,52 (1H, largo), 7,85 (2H, largo), 8,35 (2H, largo), 8,65 (2H, largo), 9,00 (1H, largo).

■ Exemplo 79

• Síntese de tricloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(4-metilpiridin-3-il)etil]-N-(4-metiltiazol-5-il-metil)-amino]metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 0,73 (3H, s), 1,06 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,34 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,46 (3H, s), 3,36 (5H, largo), 3,45 (2H, largo), 3,77-3,88 (1H, m), 4,00-4,12 (1H, m), 4,45 (2H, largo), 4,65 (2H, largo), 7,52-7,54 (1H, m), 7,60 (1H, largo), 7,88 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,90 (1H, largo), 7,71 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,77 (1H, s), 9,15 (1H, s).

■ Exemplo 80

• Síntese de tricloridrato de 7-({N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(4-metilpiridin-3-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 0,73 (3H, s), 1,07 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,34 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,36 (5H, largo), 3,50 (2H, largo), 3,50-3,82 (4H, m), 3,95-4,08 (1H, m), 4,45 (2H, largo), 4,53 (2H, largo), 6,51 (1H, largo), 7,56 (1H, largo), 7,61 (1H, largo), 7,87-7,89 (1H, m), 8,02 (1H, m), 8,71 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 8,78 (1H, s),

■ Exemplo 81

• Síntese de tricloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(2-metilpiridin-3-il)etil]-N-(4-metiltiazol-5-il-metil)-amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 0,74 (3H, s), 1,06 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,34 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,65 (3H, s), 3,36 (7H, largo), 3,70-3,79 (1H, m), 3,95-4,08 (1H, m), 4,47 (2H, largo), 4,73 (2H, largo), 7,54 (1H, largo), 7,60 (1H, largo), 7,87 (1H, dd, $J = 7,8, 5,7$ Hz), 7,92 (1H, largo), 8,33 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 9,12 (1H, s).

■ Exemplo 82

• Síntese de tricloridrato de 7-({N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(2-metilpiridin-3-il)etil]amino}-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 0,75 (3H, s), 1,07 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,35 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,67 (3H, s), 3,36 (5H, largo), 3,43 (2H, largo), 3,70-3,90 (4H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 4,45 (2H, largo), 4,50 (2H, largo), 6,50 (1H, largo), 7,55-7,57 (1H, m), 7,61 (1H, largo), 7,85-7,88 (1H, m), 7,94 (1H, largo), 8,36 (1H, largo), 8,67 (1H, d, $J = 5,6$ Hz).

■ Exemplo 83

• Síntese de 7-({N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó banco (éter de dietilo)
pf: 152-153 °C

■ Exemplo 84

• Síntese de 1-etil-7-({N-(4-metoxipiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,14 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,50 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,77-2,87 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,61 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,68-3,74 (2H, m), 3,78 (1H, d, $J = 14,3$ Hz), 3,86 (3H, s), 3,97-4,08 (1H, m),

4,09-4,19 (3H, m), 6,43-6,46 (2H, m), 6,78 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 7,00 (2H, largo), 7,05 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,39-8,40 (2H, m).

■ Exemplo 85

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-trifluorometil-piridin-3-il-metil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó banco (éter de dietilo)
pf: 162-164 °C

■ Exemplo 86

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)-N-(2-piridin-3-il-etil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído (0,423 g) e ácido acético (0,14 g) a uma solução de de N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)-N-(2-piridin-3-ilet)amina (0,36 g) em 1,2-dicloroetano (10 ml). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 30 minutos. Adicionou-se boro-hidreto de triacetoxi e sódio (0,48 g) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Condensou-se o líquido reaccional, a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 100:0 → 50:50). Condensou-se o produto purificado a pressão reduzida.

Lavou-se o resíduo com éter de dietilo e secou-se para se obter o composto do título (0,37 g) sob a forma de um pó branco.

pf: 118-120 °C

■ Exemplo 87

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(5-trifluorometil-piridin-3-il-metil)amino]metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter de dimetilo)

pf: 138-140°C

■ Exemplo 88

• Síntese de 1-etil-7-({N-(5-fluoropiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter de dietilo)

pf: 144-146°C

■ Exemplo 89

• Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(3-metilpiridin-4-il-

metil)amino]metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter de dietilo)

pf: 153-154°C

■ Exemplo 90

• Síntese de 1-etil-7-({N-(3-fluoropiridin-4-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter de dietilo)

pf: 149-151°C

■ Exemplo 91

• Síntese de cloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-(2-piridin-3-ilet)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (D_2O) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,11 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,43 (3H, s), 3,09-3,70 (5H, m), 3,39 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,70-3,94 (1H, m), 3,94-4,59 (5H, m), 6,3-6,57 (1H, m), 7,30-7,65 (4H, m), 7,82-8,06 (1H, m), 8,15-8,47 (1H, m), 8,51 (1H, s largo), 8,54-8,74 (1H, m).

■ Exemplo 92

- Síntese de dicloridrato de 1-etil-7-{[N-(1H-indol-7-ilmetil)-N-(2-piridin-3-iletíl)amino]metil}-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (etanol)

pf: 155-167,8°C

• Exemplo 93

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(4-metilpiridin-3-ilmetil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 27, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,94-2,96 (2H, m), 3,00 (2H, br), 3,42 (3H, s), 3,74-3,74 (1H, m), 3,96 (2H, largo), 4,04-4,11 (1H, m), 7,07 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 7,26-7,28 (2H, m), 7,34 (1H, largo), 8,33 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 8,38 (1H, s).

■ Exemplo 94

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[2-(2-metilpiridin-3-il)etilamino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 27, utilizando materiais iniciais

apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,85-2,93 (4H, m), 3,41 (3H, s), 3,75-3,83 (1H, m), 3,86 (2H, s), 4,11-4,17 (1H, m), 7,08 (1H, dd, $J = 7,6, 4,8$ Hz), 7,19-7,21 (2H, m), 7,24-7,26 (1H, m), 7,44 (1H, dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz), 8,37 (1H, dd, 4,8, 1,6 Hz).

■ Exemplo 95

• Síntese de dicloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(2-metiloxazol-4-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 0,69 (3H, s), 1,06 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,33 (3H, s), 2,395 (3H, s), 2,404 (3H, s), 3,32 (3H, s), 3,47 (2H, largo), 3,74-3,81 (1H, m), 3,95-4,06 (1H, m), 4,23 (2H, largo), 4,37 (4H, largo), 6,55 (1H, s), 6,76 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,48 (2H, largo), 7,57 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,67 (1H, largo), 8,14 (1H, largo).

■ Exemplo 96

• Síntese de dicloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(oxazol-5-il-metil)amino]metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese dos compostos do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais

apropriados.

RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,66 (3H, s), 1,03 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,21 (3H, s), 3,28-3,49 (2H, m), 3,74 (1H, largo), 3,91-3,97 (1H, m), 4,20 (6H, largo), 6,69 (1H, s), 6,69-6,71 (1H, m), 7,11-7,31 (4H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,5 Hz), 0,33 (1H, largo).

Exemplo 97

- Síntese de 7-({N-(2,4-dimetiltiazol-5-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó amarelo claro

pf: 187-188 °C

■ Exemplo 98

- Síntese de dicloridrato de 7-{[N-(2-cloropiridin-3-ilmetil)-N-(2-piridin-3-iletal)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 183-187 °C

Exemplos 99

- Síntese de dicloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(2-piridin-3-iletíl)-N-(quinolin-5-ilmetil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 136-141°C

■ Exemplo 100

- Síntese de 7-{[N-[2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)etil]-N-(4-metiltiazol-5-il-metil)amino]metil}-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 136-137°C

■ Exemplo 101

Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)etil]-amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona.

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 139-140°C

■ Exemplo 102

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(4-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)etil]-amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona.

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 145-147°C

Exemplo 103

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(4-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il)etil]-amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 138-142 °C

Exemplo 104

- Síntese de 7-{[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 144-145 °C

■ Exemplo 105

- Síntese de 7-{[N-[2-(2,3-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 148-150 °C

■ Exemplo 106

- Síntese de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il)etil]-amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 125-127 °C

■ Exemplo 107

- Síntese de 7-({N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 193-195 °C

■ Exemplo 108

• Síntese de tricloridrato de 7-({N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)etil]amino}-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

RMN do ^1H (DMSO-d_6), δ ppm: 0,75 (3H, s), 1,07 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,35 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,65 (3H, largo), 2,71 (3H, largo), 3,36 (5H, largo), 3,50 (3H, s), 3,60-3,82 (3H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 4,44 (2H, largo), 4,53 (2H, largo), 6,50 (1H, largo), 7,57-7,67 (2H, m), 7,69 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 8,00 (1H, largo), 8,23 (1H, largo).

Os compostos que se seguem, ilustrados nos exemplos 109 a 308, podem ser preparados da mesma maneira que foi mencionada antes ou de uma forma convencional, utilizando os materiais iniciais adequados.

■ Exemplo 109

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[oxazol-5-ilmetil-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 110

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[(2-piridin-3-il-etil)-tiazol-2-il-metil-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 111

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[(2-piridin-3-il-etil)-tiazol-5-il-metil-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 112

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[(2-piridin-3-il-etil)-tiazol-4-il-metil-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 113

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 114

7-{[(4,5-Dimetil-tiazol-2-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 115

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[(2-metil-piridin-4-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 116

1-Etil-7-{[(3-fluoro-piridin-4-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 117

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[(3-metil-piridin-4-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 118

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[(2-metil-piridin-3-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 119

7-{[[2-(2,6-Dimetil-piridin-3-il)-etil]-(2-metil-piridin-3-ilmetil)-amino]-metil}-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 120

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[(3-metil-piridin-2-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 121

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[(2-piridin-3-il-etil)-(4-tri-fluorometil-piridin-3-ilmetil)amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 122

1-Etil-7-{[(2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 123

7-(2,6-Dimetil-piridin-3-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 124

1-Etil-7-{[(3-hidroxi-benzil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 125

1-Etil-7-{[(furan-2-ilmetil-(2-piridin-3-il-etil)-amino)-metil]-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 126

1-Etil-7-{[(furan-3-ilmetil-(2-piridin-3-il-etil)-amino)-metil]-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 127

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[(5-metil-furan-2-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 128

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[(2-metil-furan-3-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 129

7-{[(4,5-Dimetil-furan-2-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 130

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[(2-piridin-3-il-etil)-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 131

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[(3-metil-tiofen-2-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 132

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[2-piridin-3-il-etil)-tiofen-2-il-metil-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 133

7-{[(4,5-Dimetil-tiofen-2-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 134

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 135

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 136

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(2-metil-piridin-3-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 137

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-[(4-metil-piridin-3-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-etil)-1,5-di-hidro-benzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 138

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(3-metil-piridin-2-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-etil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 139

7-{2-[(2,6-Dimetil-piridin-3-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 140

N-(2-{[[2-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)-etil]-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-fenil)-metano-sulfonamida

■ Exemplo 141

7-{2-[(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 142

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-propil}-1,5-di-hidro-benzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 143

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-propil}-1,5-di-hidro-benzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 144

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-metil-piridin-3-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-propil}-1,5-di-hidro-benzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 145

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(4-metil-piridin-3-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-propil}-1,5-di-hidro-benzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 146

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(3-metil-piridin-2-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-propil}-1,5-di-hidro-benzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 147

N-(2-{[[3-(-1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)-propil]-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-fenil)-metano-sulfonamida

• Exemplo 148

7-{3-[(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-propil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 149

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({(2-metil-piridin-3-ilmetil)-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridin-6-il)-etil]-amino}-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 150

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({oxazol-5-metil-[2-[4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-7,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 151

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-tiazol-2-ilmetil-amino}-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 152

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-tiazol-4-ilmetil-amino}-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 153

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((4-metil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 154

7-((4,5-Dimetil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 155

7-((2,4-Dimetil-tiazol-5-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 156

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-piridin-4-ilmetil-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 157

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-metil-piridin-4-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 158

1-Etil-7-((3-fluoro-piridin-4-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo-
[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-
1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 159

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([(3-metil-piridin-4-ilmetil)-[2-
(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-
di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 160

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([(2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-
5-il)-etil]-piridin-3-ilmetil-amino)-metil)-1,5-di-hidro-
benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 161

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([(3-metil-piridin-2-ilmetil)-[2-
(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-
di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 162

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([(2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-
5-il)etil)-(4-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)amino]-
metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 163

1-Etil-7-((2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 164

7-((2,6-Dimetil-piridin-e-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 165

N-[2-((-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-metil)-fenil]-metano-sulfonamida

■ Exemplo 166

1-Etil-7-((3-hidroxi-benzil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 167

1-Etil-7-((3-furan-piridin-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 168

1-Etil-7-({furan-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]-
piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-
hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 169

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({(5-metil-furqn-2-ilmetil)-[2-(4-
oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-1,5-di-
hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 170

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({(2-metil-furan-3-ilmetil)-[2-(4-
oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-1,5-di-
hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 171

7-({(4,5-Dimetil-furan-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-
c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-
1,5'-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 172

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-
5-il)etil]-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)amino]metil}-
1,5-di-hidrobzeno[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 173

7-({84,5-Dimetil-tiofen-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 174

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-tiofen-2-ilmetil-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 175

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((3-metil-tiofen-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-etil)-1,5-di-hidro -benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 176

7-((2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo-[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 177

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-oxazol-4-ilmetil-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 178

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-tiazol-5-ilmetil-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 179

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-tiazol-4-ilmetil-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Exemplo 180

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)amino)-etil)-1,5-di-hidrobzeno[b][1,4]diazepino-2,4-diona,

■ Exemplo 181

7-(((4,5-Dimetil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobzeno[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 182

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(2-metil-piridin-4-il-metil)amino)-metil)-1,5-di-hidrobzeno[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 183

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-piridin-3-ilmetil-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 184

1-Etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(3-metil-piridin-2-il-metil)amino]-metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 185

1-Etil-7-((2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona,

■ Exemplo 186

N-[2-((-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-metil)-fenil]-metano-sulfonamida

■ Exemplo 187

1-Etil-7-((3-hidroxi-benzil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino)metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 188

1-Etil-7-({furan-2-ilmetil-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona,

■ Exemplo 189

1-Etil-7-({(furan-3-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona,

■ Exemplo 190

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({(5-metil-furan-2-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 191

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({(2-metil-furan-3-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 192

7-({(4,5-Dimetil-furan-2-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona,

■ Exemplo 193

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{{[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(5-trifluorometil-furan-2-il-

metil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 194

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-tiofen-2-ilmetil-amino}metil)-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 195

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(3-metil-tiofen-2-il-metil)amino)-metil}-1,5-di-hidro-benczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 196

7-((4,5-Dimetil-tiofen-2-ilmetil)-[2-(2-etil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 197

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 198

1-Etil-3,3,5-trimetil-[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(3-metil-piridin-2-il-metil)amino]-metil)-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 199

N-[2-((1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-
hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-[2-(7-metil-4-
oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-metil)-fenil]-
metano-sulfonamida

■ Exemplo 200

1-Etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(3-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-
c]piridin-5-il)etil]-(2-metil-piridin-3-il-metil)amino]-
metil)-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 201

7-{[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-
etil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-
trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 202

7-{[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-
etil]-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-
trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 203

Síntese de 7-{[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-
piridin-5-il)etil]-N-(3-metilpiridin-3-ilmetil)amino]-
metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]-
diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 204

N-(2-{[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-amino]-metil}-fenil)-metano-sulfonamida

■ Exemplo 205

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-etil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 206

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-etil)-1,5-di-hidro -benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 207

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{(4-metil-piridin-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}etil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 208

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{(3-metil-piridin-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}etil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona,

■ Exemplo 209

N-[2-({(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-
hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)-etil)-[2-(4-oxo-4H-
furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-fenil]-metano-
sulfonamida

■ Exemplo 210

7-(2-{{(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo-
[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}etil)-1-etil-3,3,5-trimetil-
1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 211

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{{[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-
piridin-5-il)etil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)amino}-etil}-
1-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 212

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{{[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-
piridin-5-il)etil]-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)amino}-etil}-
1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 213

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{{[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-
piridin-5-il)-etil]-(3-metil-piridin-2-ilmetil)amino}-
etil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 214

7-((2,6-Dimetil-piridin-3-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino)metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 215

N-[2-([2-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)-etil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3-c]piridin-5-il)-etil]-amino)-metil)-fenil]-metano-sulfonamida

■ Exemplo 216

7-(2-((2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino)etil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 217

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)amino)-etil}-1-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 218

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)amino)-etil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 219

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(2-metil-piridin-3-ilmetil)amino]-etil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 220

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(4-metil-piridin-3-ilmetil)amino]-etil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 221

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[[2-(7-trimetil-4-oxo-4H-furo-[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(3-metil-piridin-2-ilmetil)-amino]-etil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 222

N-[2-({[2-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benczo[b][1,4]diazepin-7-il)-etil]-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-fenil]-metano-sulfonamida

■ Exemplo 223

7-(2-{(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}etil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 224

7-{2-[[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)amino]etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 225

7-{2-[[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)amino]etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 226

7-{2-[[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(2-metil-piridin-3-ilmetil)amino]etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 227

7-[2-[[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(4-metil-piridin-3-ilmetil)amino]etil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 228

7-{2-[[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(3-metil-piridin-2-ilmetil)amino]etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 229

N-[2-({[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-

1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)-etil)-amino]-metil}-fenil)-metano-sulfonamida

Exemplo 230

7-{2-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(2,5-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 231

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-propil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 232

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-propil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 233

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{(2-metil-piridin-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-propil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 234

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{(4-metil-piridin-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-propil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 235

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{(3-metil-piridin-2-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-propil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 236

N-[2-({[3-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)-propil]-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-fenil]-metano-sulfonamida

■ Exemplo 237

7-(3-{(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}-propil)-1-etil-3,3,5-tri-metil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 238

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)amino]-propil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 239

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)amino]-propil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 240

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil)-(2-metil-piridin-3-ilmetil)amino]-propil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 241

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil)-(4-metil-piridin-3-ilmetil)amino]-propil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 242

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil)-(3-metil-piridin-2-ilmetil)amino]-propil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 243

7-{3-[(2,6-Dimetil-piridin-3-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-propil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 244

7-(3-{(2,6-Dimetil-piridin-3-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 245

N-[2-({[3-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benczo[b][1,4]diazepin-7-il)-propil]-[2-(2-metil-4-

oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-fenil]-metano-sulfonamida

■ Exemplo 246

7-(3-((2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 247

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)amino]-propil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 248

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)amino]-propil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 249

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(2-metil-piridin-3-ilmetil)amino]-propil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 250

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(4-metil-piridin-3-ilmetil)amino]-propil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 251

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(3-metil-piridin-2-ilmetil)amino]-propil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 252

N-[2-({3-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)-propil)-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-fenil]-metano-sulfonamida

■ Exemplo 253

7-(3-{(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 254

7-{3-[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)amino]-propil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 255

7-{3-[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)amino]-propil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 256

7-{3-[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(2-metil-piridin-3-ilmetil)amino]-propil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 257

7-{3-[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(4-metil-piridin-3-ilmetil)amino]-propil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 258

7-(3-[[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(3-metil-piridin-2-ilmetil)amino]-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 259

N-[2-({[2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)-propil]-amino]-metil}-fenil)-metano-sulfonamida

■ Exemplo 260

7-{3-[[2-(2,7-Dimetil-9-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]-propil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 261

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{(2-metil-piridin-3-ilmetil)-[2-(7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il)-etil]-amino}-propil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 262

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[[2-(4-metil-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il)-etil]-(2-metil-piridin-3-ilmetil)-amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 263

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[[2-(4-metil-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il)-etil]-(4-metil-piridin-3-ilmetil)-amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 264

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{(2-metil-piridin-3-ilmetil)-[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-propil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 265

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[[2-(7-metil-4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(2-metil-piridin-3-ilmetil)-amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 266

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(7-metil-4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-4-metil-piridin-3-ilmetil)-amino)-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 267

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({oxazol-5-ilmetil-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino}-metil)-1,5-di-hidro-benzo-[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 268

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-tiazol-2-ilmetil-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo-[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 269

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-tiazol-5-ilmetil-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo-[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 270

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-tiazol-4-ilmetil-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo-[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 271

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((4-metil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 272

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((4-metil-tiazol-5-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 273

7-((4,5-Dimetil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 274

7-((2,4-Dimetil-tiazol-5-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 275

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-piridin-4-ilmetil-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 276

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-metil-piridin-4-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 277

1-Etil-7-((3-fluoro-piridin-4-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 278

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((3-metil-piridin-4-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 279

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-piridin-3-ilmetil-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 280

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((4-metil-piridin-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 281

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[[2-(1-oxo-3H-isoquinolin-2-il)-etil]-(4-trifluorometil-piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 282

1-Etil-7-(((2-metoxi-piridin-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 283

7-(((2,6-Dimetil-piridin-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 284

N-[2-(((1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,9,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-fenil]-metano-sulfonamida

■ Exemplo 285

1-Etil-7-(((3-hidroxibenzil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 286

1-Etil-7-((furan-2-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 287

1-Etil-7-((furan-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 288

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((5-metil-furan-2-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 289

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-metil-furan-3-ilmetil)-[2-(2-oxo-3,4-divinil-2H-piridin-1-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 290

7-((4,5-Dimetil-furan-2-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 291

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(1-oxo-3H-isoquinolin-2-il)-etil]-(5-trifluorometil-furan-2-ilmetil)-amino)-metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 292

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-tiofen-2-ilmetil-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 293

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([3-metil-tiofen-2-ilmetil]-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 294

7-([4,5-Dimetil-tiofen-2-ilmetil]-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 295

7-([2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil]-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-metil]-amino)-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 296

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-((4-metil-tiazol-5-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-etil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,9]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 297

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-((4-metil-piridin-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-etil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 298

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-((2-metil-piridin-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-etil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 299

7-(2-((2,6-Dimetil-piridin-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-etil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 300

7-(2-((2,5-Dimetil-2H-piriazol-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-etil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 301

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{(4-metil-tiazol-5-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino}-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 302

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{(4-metil-piridin-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino}-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 303

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{(2-metil-piridin-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino}-propil)-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 304

7-(3-{(2,6-Dimetil-piridin-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino}-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 305

7-(3-{(2,5-Dimetil-2H-piriazol-3-ilmetil)-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino}-propil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-dihidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 306

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((2-metil-piridin-3-ilmetil)-[2-(2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-amino}-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 307

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((4-metil-piridin-3-ilmetil)-[2-(2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-amino}-metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 308

7-((2,6-Dimetil-piridin-3-ilmetil)-[2-(2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-amino}-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

■ Exemplo 309

Tricloridrato de 7-{[N-(4-cloropiridin-3-ilmetil)-N-(2-piridin-3-iletil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 200-205 °C (dec.)

■ Exemplo 310

7-({N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 161-165°C

■ Exemplo 311

7-({N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 144-146 °C

■ Exemplo 312

7-({N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(7-oxo-4H-tieno[2,3-c]piridin-6-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 127-128 °C

■ Exemplo 313

7-({N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 197-199 °C

■ Exemplo 314

7-({N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(4-metil-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 190-193 °C

■ Exemplo 315

Dicloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(4-metiltiazol-2-ilmetil)-N-[2-piridin-3-il-etil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. Branco amorfo

RMN do ^1H (DMSO- d_2), δ ppm: 0,75 (3H, s), 1,10 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,42 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,25-3,36 (4H, m), 3,37 (3H, s), 3,73-3,87 (1H, m), 4,07-4,22 (3H, m), 4,41 (2H, s), 7,18 (1H, d, J=1,0 Hz), 7,32-7,38 (1H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 7,49 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 6,0, 8,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,66-8,73 (2H, m).

■ Exemplo 316

1-Etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 123-125 °C

■ Exemplo 317

1-Etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 127-129 °C

■ Exemplo 318

1-Etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 104-111 °C

■ Exemplo 319

Dicloridrato de 1-etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-il-metil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Adicionou-se HCl/AcOEt 4 M (90 µl) a uma solução (1 ml) de 1-etil-7-({(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (26 mg) em acetato de etilo e agitou-se, durante 5 minutos, à temperatura ambiente. Recolheu-se o precipitado resultante e lavou-se com éter para se obter o composto do título, sob a forma de um pó branco (14 mg).

RMN do ^1H (DMSO- d_6), δ ppm: 0,75 (3H, s), 1,05 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,35 (3H, s), 2,16 (3H, s), 3,27-3,33 (8H, m), 3,70-4,40 (6H, m), 4,52 (2H, largo), 4,65 (2H, largo), 6,93 (1H, s), 7,28-7,48 (4H, m), 7,72-7,84 (1H, m), 7,97 (1H, s), 8,35 (1H, largo), 8,53-8,65 (1H, m).

■ Exemplo 320

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-2-trifluorometil-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 132-134 °C

■ Exemplo 321

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(3-metil-3H-imidazol-4-il-metil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 106-108 °C

■ Exemplo 322

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(3-metil-3H-imidazol-4-il-metil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 100-105 °C

Exemplo 323

1-Etil-7-{[N-[2-(2-metoximetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó cor de marfim
pf: 123-126 °C

■ Exemplo 324

1-Etil-7-{[N-[2-(2-metoximetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-metilpiridin-3-il-metil)amino]metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó amarelo claro

RMN do ^1H (DMSO- d_6), δ ppm: 0,69 (3H, s), 1,01 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,33 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,80 (2H, s), 3,27 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,61-4,05 (6H, m), 4,12 (2H, largo), 4,48 (2H, s), 6,63 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,78 (1H, s), 7,22 (1H, largo), 7,32-7,33 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 8,61 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 8,63 (1H, s).

■ Exemplo 325

7-({N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(2-metoximetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó cor de marfim

RMN do ^1H (DMSO- d_6), δ ppm: 0,69 (3H, s), 1,03 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,32 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,71 (2H, largo), 3,27 (3H, s), 3,30 (3H, largo), 3,45-4,00 (6H, m), 3,85 (3H, s), 4,39-4,63 (4H, m), 6,44 (1H, largo), 6,61-7,02 (2H, m), 7,05-7,95 (4H, m) largo.

■ Exemplo 326

Cloridrato de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-2-fenil-N-(2-piridin-3-iletil)acetamida

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 40, utilizando materiais iniciais apropriados. Branco amorfo.

RMN do ^1H (DMSO- d_6), δ ppm: 0,70 e 0,73 (3H, s), 0,95-1,13 (3H, m), 1,32 e 1,33 (3H, s), 2,91-3,03 (2H, m), 3,22 e 3,25 (3H, s), 3,50-3,82 (5H, m) 3,96-4,09 (1H, m), 4,56-4,74 (2H, m), 7,04-7,34 (7H, m), 7,42-7,52 (1H, m), 7,78 (1H, s largo), 8,19 (1H, s largo), 8,65-8,77 (2H, m).

■ Exemplo 327

N-[2-({N'-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N'-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-fenil]-metano-sulfonamida

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 161-163 °C

■ Exemplo 328

7-({N-(2-Cloropiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 158,7-160,6 °C

Exemplo 329

3-({N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-piridino-2-carbonitrilo

Adicionou-se 2-cloro-3-((1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-amino)metil)piridina (0,3g), cianeto de zinco (120 mg), tris(dibenzilidenoacetone)dipaládio (24 mg), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (14 mg) e pó de zinco (3,4 mg) a DMF (3 ml) e aqueceu-se a mistura, a 95 °C durante 3 horas. Arrefeceu-se o líquido reaccional para a temperatura ambiente. Adicionou-se água à mistura reaccional e submeteu-se a filtração através de celite. Realizou-se uma extracção com acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de magnésio anidro e concentrou-se a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 93:7). Condensou-se o produto purificado, a pressão reduzida e o resíduo recristalizou em éter, para se obter o composto do título (1,35 g) sob a forma de um pó branco.
pf: 113,5-117,5 °C

■ Exemplo 330

Cloridrato de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)acetamida.

A uma solução de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-[(2-piridino-3-iletilamino)metil]-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (0,5 g), ácido 1-metil-3-indolacético (0,27 g) e 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) (0,24 g) em acetonitrilo (10 mL), adicionou-se cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodi-imida (WSC) (0,30 g) e agitou-se, à temperatura ambiente, durante 3 dias. Concentrou-se a mistura reaccional a pressão reduzida. Adicionou-se ao resíduo acetato de etilo e água e extraíu-se com acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio anidro e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo assim obtido, por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano : acetato de etilo = 1:3→0:1). Condensou-se a mistura reaccional a pressão reduzida. Adicionou-se uma solução (1,1 ml) de etanol em ácido clorídrico 1 N a uma solução do resíduo (5 ml) em 2-propanol e agitou-se o líquido, à temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida. Adicionou-se ao resíduo etanol e éter. Separou-se a matéria insolúvel precipitada, lavou-se com éter e secou-se para se obter o composto do título (0,26 g) sob a forma de um sólido branco alaranjado claro, amorfo.

RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,65 e 0,69 (3H, s), 0,95-1,13 (3H, m), 1,31 e 1,32 (3H, s), 2,90-3,05 (2H, m), 3,06 e 3,14 (3H, s), 3,20-3,90 (5H, m), 3,70 e 3,73 (3H, s), 3,90-4,08 (1H, m), 4,55-4,79 (2H, m), 6,96 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 7,05-7,24 (4H, m), 7,32-7,42 (2H, m), 7,43-7,55 (1H, m), 7,63-7,79 (1H, m), 8,13 (1H, s largo), 8,57 - 8,72 (2H, m).

■ Exemplo 331

1-Etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(1-piridin-3-il-etil)amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 128-132 °C

■ Exemplo 332

Cloridrato de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-2-fenil-N-(2-piridin-3-iletil)isobutiramida

A uma solução de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N'-(2-piridin-3-iletil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (0,5g), ácido 2-fenilisobutírico (0,24 g) e di-isopropiletilamina (0,23 ml) em DMF(10 ml), adicionou-se hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurônio (HATU) (0,50 g) e agitou-se, a 40 °C, durante 10 horas. Adicionou-se água à mistura reaccional e agitou-se, durante 1 hora e extraíu-se com acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio anidro e concentrou-se a pressão reduzida. Purificou-se o resíduo assim obtido, por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano : acetato de etilo = 1: 1). Condensou-se a mistura reaccional a pressão reduzida. Adicionou-se uma solução de ácido clorídrico 1 N em etanol a uma solução do resíduo (5 ml) em 2-propanol e agitou-se o líquido, à temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida. Adicionou-se ao resíduo etanol e éter. Separou-se

a matéria insolúvel precipitada, lavou-se com éter e secou-se para se obter o composto do título (0,35g) sob a forma de um sólido branco amorfo.

RMN do ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 0,67 e 0,72 (3H, s), 0,90-1,20 (3H, m), 1,20-1,40 (3H, m), 1,43 e 1,48 (6H, s), 2,30-2,50 (1H, m), 2,83-3,40 (5H, m), 3,40-4,30 (4H, m), 4,57- 4,79 (1H, m), 6,76-7,03 (1H, m), 7,03-7,56 (8H, m), 7,56-880 (3H, m).

■ Exemplo 333

Cloridrato de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-3-fenil-N-(2-piridin-3-iletil)propionamida

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 40, utilizando materiais iniciais apropriados. Branco amorfo.

RMN do ^1H (DMSO-d_6), δ ppm: 0,70 e 0,72 (3H, s), 0,95-1,12 (3H, m), 1,33 (3H, s), 2,53-2,69 (2H, m), 2,69-2,86 (2H, m), 2,90-3,03 (2H, m), 3,25 e 3,28 (3H, s), 3,45-3,68 (2H, m), 3,69-3,81 (1H, m), 3,96-4,10 (1H, m), 4,53-4,69 (2H, m), 7,04-7,29 (7H, m), 7,43 e 7,45 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 7,78 - 7,86 (1H, m), 8,10 - 8,27 (1H, m), 8,57 - 8,77 (2H, m).

■ Exemplo 334

Dicloridrato de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-(2-piridin-3-iletil)-2-quinolin-6-il-acetamida

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 332, utilizando materiais iniciais apropriados. Branco amorfo.

RMN do ^1H (DMSO-d_6), δ ppm: 0,68 e 0,70 (3H, s), 1,00-1,08 (3H, m), 1,31 e 1,32 (3H, s), 3,03 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 3,10-3,18 (1H, m), 3,23 e 3,26 (3H, s), 3,40-3,90 (2H, m), 3,95 - 4,13 (4H, m), 4,60-4,88 (2H, m), 7,18-7,29 (2H, m), 7,42-7,52 (1H, m), 7,66-8,04 (4H, m), 8,07-8,21 (1H, m), 8,28-8,45 (1H, m), 8,65-8,93 (3H, m), 9,06-9,16 (1H, m).

■ Exemplo 335

Cloridrato de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-2-(2-oxo-2,3-di-hidrobenzoimidazol-1-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)-acetamida.

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 332, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

RMN do ^1H (DMSO-d_6), δ ppm: 0,71 e 0,76 (3H, s), 1,00-1,13 (3H, m), 1,33 e 1,34 (3H, s), 2,98 (1H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,10-3,17 (1H, m), 3,29 e 3,33 (3H, s), 3,50-3,68 (1H, m), 3,68-3,84 (2H, m), 3,97-4,13 (1H, m), 4,55-4,72 (2H, m), 4,76-4,87 (2H, m), 6,63-7,05 (4H, m), 7,15-7,38 (2H, m), 7,41-7,60 (1H, m), 7,75-7,88 (1H, m), 8,17-8,38 (1H, m), 8,56-8,86 (2H, m), 10,84 e 10,89 (1H, s).

■ Exemplo 336

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(1-piridin-3-il-etil)amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 124-127 °C

■ Exemplo 337

Cloridrato de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-2-(3-metil-2-oxo-2,3-di-hidrobenzoimidazol-1-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)acetamida

Adicionou-se cloridrato de N-{1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil}-2-(2-oxo-2,3-di-hidrobenzoimidazol-1-il)-N-(2-piridin-3-iletal)acetamida (0,26 g), carbonato de cério (0,43 g) e iodeto de metilo (0,04 ml) a DMF (5 ml) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 dia. Adicionou-se água à mistura reaccional e agitou-se, durante 1 hora, seguido de extracção com acetato de etilo. Condensou-se a camada orgânica a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 10:1 → 85:15). Condensou-se a mistura reaccional a pressão reduzida. Adicionou-se uma solução (0,44ml) de etanol em ácido clorídrico 1 N a uma solução do resíduo (5 ml) em 2-propanol e agitou-se o líquido, à temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida. Adicionou-se ao resíduo etanol e éter. Separou-se a matéria insolúvel precipitada, lavou-se com éter e secou-se para se obter o composto do título (0,20 g) sob a forma de um pó branco.

RMN do ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,71 e 0,76 (3H, s), 1,00-1,13 (3H, m), 1,33 e 1,34 (3H, s), 2,92-3,03 (1H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 3,30 e 3,30 (3H, s), 3,30-3,50 (3H, m), 3,50-3,81

(3H, m), 3,97-4,14 (1H, m), 4,57-4,91 (4H, m), 6,74-7,11 (3H, m), 7,11-7,40 (3H, m), 7,46 e 7,57 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,72-7,85 (1H, m), 8,15-8,37 (1H, m), 8,63-8,86 (2H, m).

■ Exemplo 338

N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]benzamida

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 42, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,79 (3H, s largo), 1,15-1,24 (3H, m), 1,52 e 1,54 (3H, s), 2,43 (3H, d, J=0,4 Hz), 3,33-3,42 (3H, m), 3,45-3,83 (3H, m), 3,83-5,04 (5H, m), 6,27-6,77 (2H, m), 6,80-7,14 (2H, m), 7,17-7,44 (7H, m).

■ Exemplo 339

Cloridrato de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-2-(4-metil-indol-1-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)acetamida.

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 332, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

RMN do ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ ppm: 0,71 e 0,77 (3H, s), 0,90-1,15 (3H, m), 1,33 e 1,35 (3H, s), 2,44 e 2,46 (3H, s), 2,89-3,13 (2H, m), 3,29 e 3,30 (3H, s), 3,58-3,65 (1H, m), 3,66-3,86 (2H, m), 3,96-4,14 (1H, m), 4,56-4,89 (2H, m), 5,10 e 5,20 (2H, s), 6,38-6,50 (1H, m), 6,77-7,03 (3H, m), 7,15-7,36 (3H, m), 7,46 e 7,57 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,66-7,78 (1H, m), 8,09-8,23 (1H, m), 8,60-8,79 (2H, m).

■ Exemplo 340

7-{[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)
pf: 103-104 °C

■ Exemplo 341

1-Etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 119-122 °C

■ Exemplo 342

1-Etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(5-metiltiazol-4-il-metil)amino]-metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 144-145 °C

■ Exemplo 343

N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-acetamida

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 330, utilizando materiais iniciais apropriados. Branco amorfo.

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,74 e 0,78 (3H, s), 1,15-1,24 (3H, m), 1,49 e 1,51 (3H, s), 2,41 (3H, d, $J = 0,6$ Hz), 3,11 e 3,24 (3H, s), 3,60-3,94 (9H, m), 3,94-4,26 (2H, m), 4,33-4,78 (2H, m), 6,09-6,59 (2H, m), 6,77-6,90 (1H, m), 6,90-6,98 (1H, m), 7,03-7,37 (5H, m), 7,57 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 8,0$ Hz).

■ Exemplo 344

7-({N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 138-139 °C

■ Exemplo 345

Dicloridrato de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-(2-piridin-3-iletal)-2-quinolin-3-il-acetamida

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 332, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 189-194 °C

■ Exemplo 346

N-Benzil-N-(2-piridin-3-il-etil)amida do ácido 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]-[1,4]diazepino-7-carboxílico

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 330, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 181-182 °C

■ Exemplo 347

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(5-metiloxazol-4-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 129,0-130,5 °C

■ Exemplo 348

N-(4-Metoxibenzil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]amida do ácido 1-eEtil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carboxílico

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 330, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (Et₂O-EtOH)
pf: 151,1-155,1 °C

■ Exemplo 349

7-{[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)amino]metil}-2-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 113-116 °C

■ Exemplo 350

N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-2-(2-metilbenzoimidazol-1-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)acetamida.

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 330, utilizando materiais iniciais apropriados. Branco amorfo.

RMN do ¹H (CDCl₃), δ ppm: 0,82 e 0,87 (3H, s), 1,15-1,30 (3H, m), 1,53 e 1,55 (3H, s), 2,41 e 2,47 (3H, s), 2,87-3,01 (2H, m), 3,33 e 3,39 (3H, s), 3,60-3,94 (3H, m), 4,05-4,26 (1H, m), 4,50-4,87 (4H, m), 6,89 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,98-7,60 (7H, m), 7,68 (1H, t, J = 9,1 Hz), 8,44 (1H, s), 8,52 e 8,61 (1H, d, J = 3,5 Hz).

■ Exemplo 351

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-([2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]-(3-metil-piridin-2-il-metil)amino)-metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (AcOEt₂O)

pf: 139-143 °C

■ Exemplo 352

1-Etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-{7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,69 (3H, s), 1,04 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,31 (3H, s), 2,80-3,20 (2H, m), 3,29 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,39-3,45 (2H, m), 3,70-3,77 (1H, m), 3,92-4,04 (3H, m), 4,36 (2H, largo), 4,74 (2H, largo), 6,76 (1H, d, J= 6,9 Hz), 7,30-7,40 (3H, m), 7,59 (1H, largo), 7,83 (2H, largo), 8,07 (1H, d, J= 5,2 Hz), 8,65 (2H, largo).

■ Exemplo 353

Dicloridrato de 7-({N-(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

RMN do ^1H (DMSO- d_6), δ ppm: 0,72 (3H, s), 1,08 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,34 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,30-3,43 (5H, m), 3,73 (3H, s), 3,66-3,86 (3H, m), 3,97-4,06 (1H, m), 4,27 (2H, largo), 4,43 (2H, largo), 6,32-6,35 (1H, m), 6,85 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,97 (1H, s), 7,54-7,57 (1H, m), 7,61-7,72 (2H, m), 7,87 (1H, largo), 7,94-7,95 (1H, m).

■ Exemplo 354

Dicloridrato de 1-etil-7-({N-(6-metoximetilpiridin-3-il-metil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

RMN do ^1H (DMSO- d_6), δ ppm: 0,67 (3H, s), 1,04 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,33 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,70-3,10 (2H, m), 3,27 (5H, largo), 3,41 (3H, s), 3,65-4,10 (6H, m), 4,63 (2H, largo), 6,51 (1H, largo), 6,70 (1H, largo), 7,57 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 7,00-7,70 (4H, m), 8,23 (1H, largo), 8,74 (1H, m).

■ Exemplo 355

N-{1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil}-2-(2-oxo-2,3-di-hidrobenzoimidazol-1-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)isobutiramida.

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 332, utilizando materiais iniciais apropriados. Amorfo branco acastanhado claro.

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,74 e 0,80 (3H, s), 1,08-1,23 (3H, m), 1,50 e 1,52 (3H, s), 1,95-2,07 (6H, m), 2,15-2,35 (1H, m) 2,87 (1H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 3,16 e 3,37 (3H, s), 3,42-3,63 (2H, m), 3,63-3,88 (1H, m), 3,95-4,18 (1H, m), 4,43-4,82 (2H, m), 6,52-6,62 (1H, m), 6,80-7,32 (7H, m), 7,48 (1H, d, $J=7,8\text{ Hz}$), 7,99 e 8,10 (1H, s), 8,30 - 8,63 (2H, m).

■ Exemplo 356

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-[1-(2-metilpiridin-3-il)etil]-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados, Pó branco (éter)

pf: 164-167 °C

■ Exemplo 357

1-Etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-[1-(2-metilpiridin-3-il)etil]amino}-metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó cor de marfim

pf: 163-164 °C

■ Exemplo 358

7-{[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-N-[1-(2-metilpiridin-3-il)etil]amino}metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 169-170 °C

■ Exemplo 359

7-({N-(2-etoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-{2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó cor de marfim

pf: 104-106 °C

■ Exemplo 360

Tricloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(2-piridin-3-iletal)-N-(quinolin-5-il)metil]1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Adicionou-se 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(2-piridin-3-iletal)amino]metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (0,45 g), 5-bromoquinolina (0,25 g), tris(dibenzilidenoacetona)dipaládio (5,4 mg), xantfos (10 mg) e carbonato de cézio (0,46 g) a tolueno (9 ml) e aqueceu-se a mistura, a 130 °C, durante 3 dias. Arrefeceu-se o líquido

reaccional para a temperatura ambiente. Adicionou-se água à mistura reaccional e agitou-se, durante 1 hora, seguido de extracção com acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de magnésio anidro. Condensou-se o filtrado a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 85:15). Condensou-se a mistura reaccional a pressão reduzida. Adicionou-se uma solução (1 ml) de etanol em ácido clorídrico 1 N a uma solução do resíduo (5 ml) em etanol e agitou-se o líquido, à temperatura ambiente e concentrou-se a pressão reduzida. Adicionou-se ao resíduo etanol e éter. Separou-se a matéria insolúvel precipitada, lavou-se com éter e secou-se para se obter o composto do título (0,20 g) sob a forma de um sólido amarelo amorfo.

RMN do ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 0,55 (3H, s), 0,99 (3H, t, $J=7,0\text{ Hz}$), 1,29 (3H, s), 3,03 (2H, t, $J = 7,1\text{ Hz}$), 3,14 (3H, s), 3,30-3,80 (3H, m), 3,90-4,03 (1H, m), 4,49 (2H, s), 7,06-7,20 (2H, m), 7,33 (1H, d, $J = 8,1\text{ Hz}$), 7,49 (1H, d, $J=5,4\text{ Hz}$), 7,73 (1H, dd, $J=4,8\text{ Hz}$, $8,8\text{ Hz}$), 7,78-7,90 (3H, m), 8,23 (1H, d, $J = 8,1\text{ Hz}$), 8,64 (1H, s), 8,69 (1H, d, $J = 4,8\text{ Hz}$), 8,73 (1H, d, $J = 8,8\text{ Hz}$), 9,07 (1H, d, $J = 3,6\text{ Hz}$).

■ Exemplo 361

N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-2-(1H-indazol-3-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)acetamida.

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 330, utilizando materiais iniciais apropriados. Amarelo amorfo.

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,70 e 0,79 (3H, s), 1,08-1,23 (3H, m), 1,49 e 1,52 (3H, s), 2,77 (1H, t, $J = 7,7\text{ Hz}$),

2,85 (1H, t, J=7,3 Hz), 3,06 e 3,21 (3H, s), 3,52-3,82 (3H, m), 4,01-4,16 (3H, m), 4,50-4,70 (2H, m), 6,75-7,32 (5H, m), 7,32-7,50 (3H, m), 7,82-7,92 (1H, m), 8,27-8,55 (2H, m), 10,1 e 10,1 (1H, s largo).

■ Exemplo 362

7-({N-(4-Cloropiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 114-118 °C

■ Exemplo 363

N-[3-({N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-piridin-2-ilmetil-formamida

Fez-se uma suspensão de 3-({N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}metil)piridino-2-carbonitrila (0,40 g) e níquel de Raney (1,2 g) em ácido fórmico (8 ml), e agitou-se a mistura, a 60 °C, durante 3 horas. Filtrou-se a mistura reaccional para eliminar a matéria insolúvel e concentrou-se o filtrado a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 75:25 → 80:20). Condensou-se a mistura reaccional a pressão reduzida. Adicionou-se ao resíduo

acetona e éter. Separou-se a matéria insolúvel precipitada, lavou-se com éter e secou-se para se obter o composto do título (33mg) sob a forma de um sólido amorfo branco acastanhado claro.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,77 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,51 (3H, s), 2,43 (3H, d, $J=0,9\text{Hz}$), 2,85 (2H, t, $J = 5,8$ Hz), 3,35 (3H, s), 3,58-3,84 (5H, m), 4,00-4,18 (3H, m), 4,54 (2H, d, $J= 4,4$ Hz), 6,41 (1H, dd, $J=0,4\text{Hz}$, 7,3 Hz), 6,47 (1H, t, $J=0,8$ Hz), 6,96 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J = 4,9$, 7,7 Hz), 7,12-7,20 (3H, m), 7,38 (1H, s largo), 7,55 (1H, dd, $J = 1,2$, 7,7 Hz), 8,32 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,36 (1H, dd, $J = 1,5$, 4,9 Hz).

■ Exemplo 364

1-Etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]-N-(quinolin-5-il)amino}metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 166-168 °C

■ Exemplo 365

N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-2-(1-metil-1H-indazol-3-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)propionamida.

Fez-se uma suspensão de hidreto de sódio (55 % em óleo, 52mg) em DMF (7 ml) e arrefeceu-se, para 0 °C, num banho de água gelada. Adicionou-se-lhe N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]di-

azepin-7-ilmetil)-2-(1H-indazol-3-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)acetamida (210 mg), à mesma temperatura e agitou-se a mistura, a 0 °C, durante 30 minutos seguido da temperatura ambiente, durante 30 minutos. Adicionou-se-lhe iodeto de metilo (0,03ml) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante três horas. Adicionou-se água ao líquido reaccional, seguido de extracção com acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 90:30). Condensou-se o produto purificado até à secagem, para se obter o composto do título (20 mg) sob a forma de um sólido amorfo branco amarelado claro.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,75 e 0,86 (3H, s), 1,17 e 1,21 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,51 (3H, s), 1,54 (3H, s), 2,94 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 3,06 (1H, t, $J=7,2$ Hz), 3,40 e 3,48 (3H, s), 3,44-3,54 (2H, m), 3,68 (1H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,72-3,90 (1H, m), 3,95-4,22 (2H, m), 4,18 e 4,25 (3H, s), 4,70-4,84 (1H, m), 7,03-7,75 (8H, m), 8,27-8,35 (1H, m), 8,35-8,44 (1H, m), 8,51-8,64 (1H, m).

■ Exemplo 366

N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-(2-piridin-3-iletal)-formamida

Fez-se uma suspensão de hidreto de sódio (55 % em óleo, 52 mg) em DMF (7 ml) e arrefeceu-se, para 0 °C, num banho de água gelada. Adicionou-se-lhe N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-3H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-2-(1H-indazol-3-il)-N-(2-piridin-3-il-etil)acetamida (210 mg), à mesma temperatura e agitou-se a mistura, a 0 °C, durante 30 minutos seguido da temperatura

ambiente, durante 30 minutos. Adicionou-se-lhe iodeto de metilo (0,03ml) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante três horas. Adicionou-se água ao líquido reaccional, seguido de extracção com acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 85:15). Condensou-se o produto purificado até à secagem, para se obter o composto do título (17 mg) sob a forma de um sólido amorfo branco amarelado claro. RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm : 0,83 (3H, s), 1,19 e 1,20 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s largo), 2,85 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,39 e 3,39 (3H, s), 3,44-3,54 (2H, m), 3,75-3,88 (1H, m), 4,06-4,20 (1H, m), 4,27-4,65 (2H, m), 6,98-7,10 (1H, m), 7,10-7,18 (1 H, m), 7,21-7,35 (2H, m), 7,41 e 7,53 (1H, dt, $J = 7,9, 2,0$ Hz), 8,05 e 8,30 (1H, s), 8,39 e 8,41 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,50 e 8,62 (1H, dd, $J = 1,8, 4,8$ Hz).

■ Exemplo 367

Dicloridrato de 1-etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-il)-etil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

RMN do ^1H (DMSO-d_6), δ ppm: 0,75 (3H, s), 1,04 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,34 (3H, s), 1,41 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,57-2,84 (2H, m), 3,16 (2H, largo), 3,35 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,62-3,70 (2H, m), 4,00-4,13 (1H, m), 4,18 (2H, largo), 6,83 (1H, largo), 7,09 (1H, largo), 7,43-7,63 (3H, m), 7,83

(1H, largo), 7,91-7,92 (1H, m), 8,40 (1H, largo), 8,46 (1H, largo).

■ Exemplo 368

1-Etil-7-({N-(2-hidroximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 187-190 °C

■ Exemplo 369

7-({N,N-Bis-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 160-165 °C

■ Exemplo 370

1-Etil-7-({N-(5-metoximetil-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 169-170 °C

■ Exemplo 371

1-Etil-7-({N-(5-metoximetil-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 113-115°C

■ Exemplo 372

1-Isobutil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-{2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó cor de marfim

pf: 184-186 °C

■ Exemplo 373

1-Isobutil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-{7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 207-210 °C

■ Exemplo 374

1-Isobutil-3,3-dimetil-7-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino}-metil)-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 180-182 °C

■ Exemplo 375

1-Isobutil-3,3-dimetil-7-({N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino}-metil)-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 229-231 °C

■ Exemplo 376

1-(2-Metoximetil)-6-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 182-185 °C

■ Exemplo 377

1-(2-Metoximetil)-6-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 188-189 °C

■ Exemplo 378

1-Isobutil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó cor de marfim
pf: 149-151 °C

■ Exemplo 379

1-(2-Metoxietil)-3,3-dimetil-7-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-amino}metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó cor de marfim
pf: 179-181 °C

■ Exemplo 380

1-(2-Metoxietil)-3,3-dimetil-7-({N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-amino}metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 205-206 °C

■ Exemplo 381

1-Ciclopropilmetil-7-({N-(2-metoximetil-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó cor de marfim
pf: 189-191 °C

■ Exemplo 382

1-Ciclopropilmetil-7-({N-(2-metoximetil-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 192-194 °C

■ Exemplo 383

1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-7-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)-amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 138-143 °C

■ Exemplo 384

1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-7-({N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)-amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 220-221 °C

■ Exemplo 385

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-oxo-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona.

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 130-131 °C

■ Exemplo 386

1-Ciclopropil-7-({N-(2-metoximetil-piridin-3-ilmetil)-N-[2-{2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó cor de marfim
pf: 213-214 °C

■ Exemplo 387

1-Ciclopropil-7-{(N-(2-metoximetil-piridin-3-ilmetil)-N-[2-{7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 182-184 °C

■ Exemplo 388

1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-7-({[2-N-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-

metil)amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó cor de marfim

pf: 172-173 °C

■ Exemplo 389

1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-7-({N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 191-193 °C

■ Exemplo 390

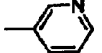
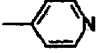
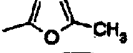
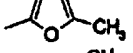
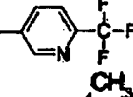
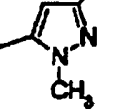
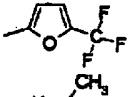
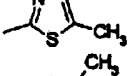
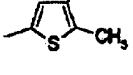
1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-oxo-2H-quinolin-1-il)etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1]diazepino-2,4-diona

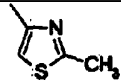
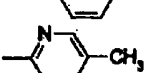
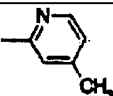
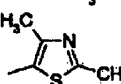
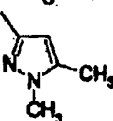
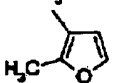
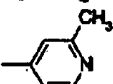
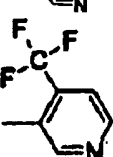
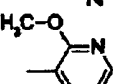
Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

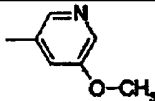
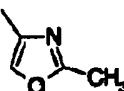
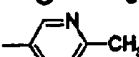
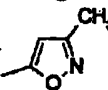
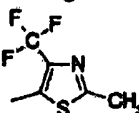
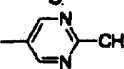
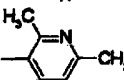
pf: 149-150 °C

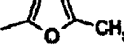
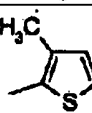
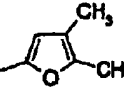
Exemplos 391 a 582

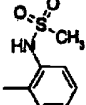
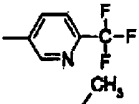
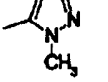
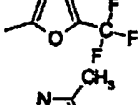
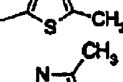
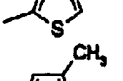
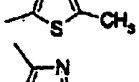
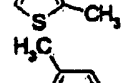
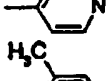
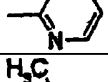
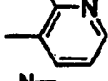
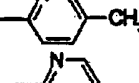
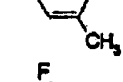
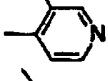
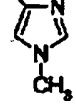
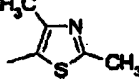
Os compostos que se seguem foram obtidos da mesma maneira que nos exemplos anteriores, utilizando materiais iniciais apropriados.

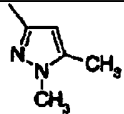
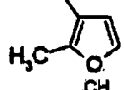
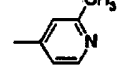
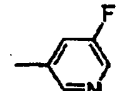
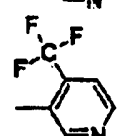
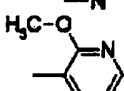
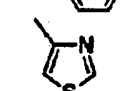
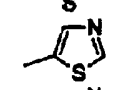
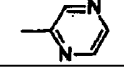
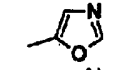
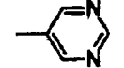
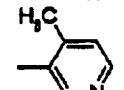
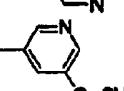
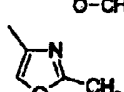
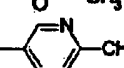
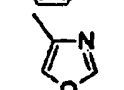
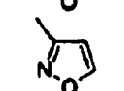
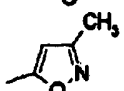
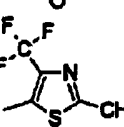
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
391		481
392		472
393		472
394		475
395		477
396		491
397		478
398		489
399		487
400		461
401		564
402		540
403		489
404		492
405		529
406		506
407		492
408		505

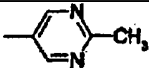
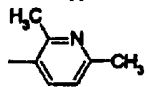
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
409		492
410		486
411		486
412		488
413		486
414		488
415		490
416		475
417		508
418		489
419		475
420		488
421		490
422		540
423		502
424		478
425		478
426		473
427		462

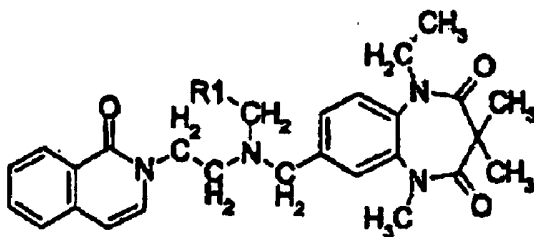
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
428		473
429		486
430		602
431		476
432		486
433		482
434		462
435		476
436		580
437		487
438		500

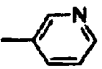
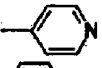
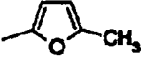
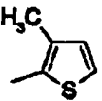
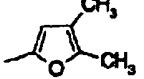
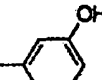
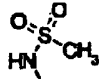
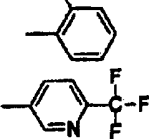
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
439		517
440		628
441		528
442		531
443		533
444		547
445		534
446		545
447		543

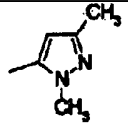
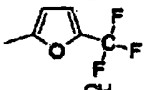
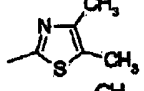
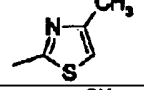
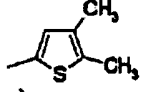
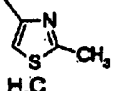
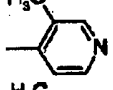
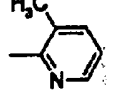
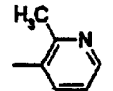
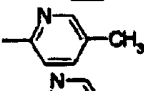
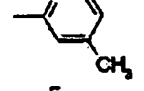
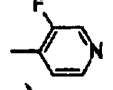
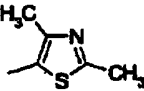
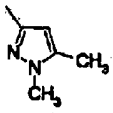
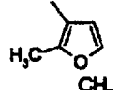
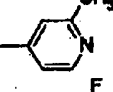
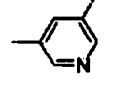
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
448		517
449		620
450		598
451		545
452		548
453		585
454		562
455		548
456		561
457		548
458		542
459		542
460		542
461		542
462		542
463		546
464		531
465		562

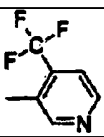
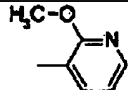
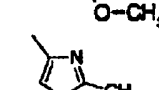
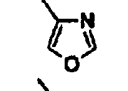
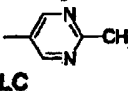
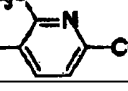
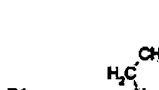
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
466		545
467		531
468		542
469		548
470		596
471		558
472		534
473		534
474		529
475		518
476		529
477		542
478		558
479		532
480		542
481		518
482		518
483		532
484		616

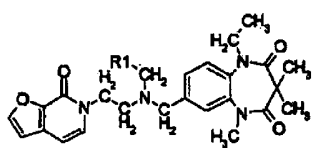
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
485		543
486		556

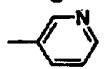
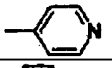
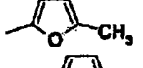
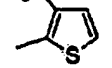
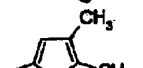
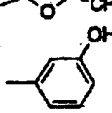
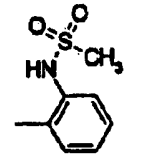
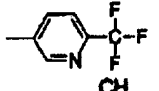
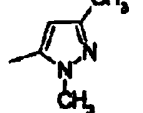
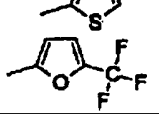
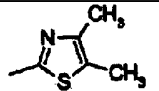
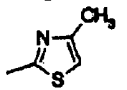
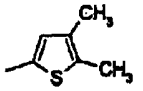
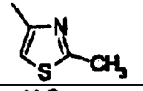
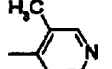


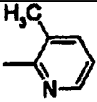
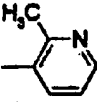
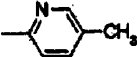
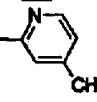
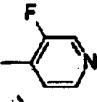
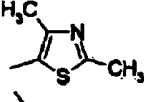
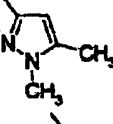
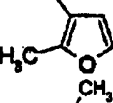
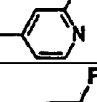
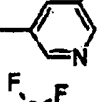
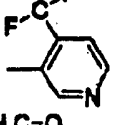
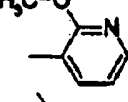
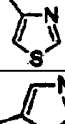
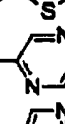
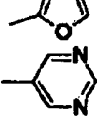
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
487		527
488		538
489		538
490		541
491		543
492		557
493		544
494		555
495		553
496		527
497		630
498		606

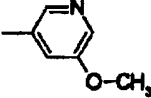
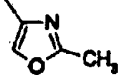
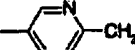
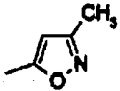
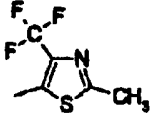
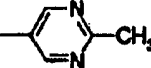
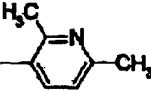
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
499		555
500		558
501		595
502		572
503		558
504		671
505		558
506		552
507		552
508		552
509		552
510		552
511		556
512		641
513		572
514		555
515		541
516		552
517		556

Exemplo No.	R1	EM (M+1)
518		606
519		568
520		544
521		544
522		539
523		528
524		539
525		652
526		568
527		542
528		552
529		528
530		528
531		542
532		626
533		553
534		566

		
Exemplo No.	R1	EM (M+1)

Exemplo No.	R1	EM (M+1)
535		517
536		528
537		528
538		531
539		533
540		547
541		534
542		545
543		543
544		517
545		620
546		596
547		545
548		548
549		585
550		562
551		548
552		561
553		548
554		542

Exemplo No.	R1	EM (M+1)
555		542
556		542
557		542
558		542
559		546
560		531
561		562
562		545
563		531
564		542
565		546
566		596
567		558
568		534
569		534
570		528
571		516
572		529

Exemplo No.	R1	EM (M+1)
573		542
574		558
575		532
576		542
577		518
578		518
579		532
580		616
581		543
582		556

■ Exemplo 53

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{(N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(1-pirimidin-5-il-etil)amino)metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 146,2-148,2 °C

■ Exemplo 584

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[4-(2-oxo-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)piperidin-1-ilmetil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepina-7-carbaldeído (0,203 g) e ácido acético (0,063 ml) a uma solução (5 ml) de 1-(piperidin-4-il)-3,4-di-hidroquinolin-2(1H)-ona (0,170 g) em 1,2-dicloroetano e agitou-se a mistura, durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Adicionou-se boro-hidreto de triacetoxi e sódio (0,235 g) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Condensou-se a mistura reaccional a pressão reduzida. O dissolvente evaporou-se a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 100:0 → 90:10). Condensou-se o produto purificado até à secagem, para se obter o composto do título (0,205g) sob a forma de um sólido amorfo amarelo claro.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,54 (3H, s), 1,68-1,75 (2H, m), 2,13-2,21 (2H, m), 2,55-2,60 (2H, m), 2,64-2,76 (2H, m), 2,80-2,85 (2H, m), 2,95-3,03 (2H, m), 3,44 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,77-3,85 (1H, m), 4,10-4,19 (1H, m), 4,25-4,33 (1H, m), 7,01 (1H, dt, J = 1,9, 7,4 Hz), 7,14-7,28 (6H, m).

■ Exemplo 585

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[4-(2-oxo-2H-quinolin-1-il)-piperidin-1-ilmetil]-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,85 (3H, s), 1,21 (3H, t, J = 7,0

Hz), 1,54 (3H, s), 1,70-1,77 (2H, m), 2,28-2,34 (2H, m), 2,94 (2H, largo), 3,05-3,13 (2H, m), 3,46 (3H,s), 3,64 (2H,s), 3,78-3,87 (1H, m), 4,11-4,19 (1H, m), 5,33 (1H, bs), 6,67 (1H, d, J= 9,4 Hz), 7,21 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,27-7,32 (3H, m), 7,50-7,57 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,78 (1H, largo).

■ Exemplo 586

N-[1-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)piperidin-4-il]-N-fenil-benzamida

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,81 (3H, s) 1,17 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,55-1,63 (2H, m), 1,88-1,95 (2H, m), 2,16-2,26 (2H, m), 2,88-2,94 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,45-3,53 (2H, m), 3,73-3,82 (1H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 4,70-4,82 (1H, m), 6,98-7,02 (2H, m), 7,07-7,24 (11H, m).

■ Exemplo 587

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[3-(2-oxo-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)-prroliidin-1-ilmetil]-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]-di-azepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,73-0,82 (3H, m), 1,16-1,20 (3H,

m), 1,51-1,53 (3H, m), 2,10-2,35 (2H, m), 2,55-3,20 (8H, m), 3,40-3,44 (3H, m), 3,61-4,16 (4H, m), 5,30-5,45 (1H, m), 6,98-7,04 (1H, m), 7,14 - 7,30 (5H, m), 7,65-7,68 (1H, m).

■ Exemplo 588

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-ilmetil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,52 (3H, s), 2,48 (3H, s), 2,62-2,65 (2H, m), 2,94-2,98 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,46-3,59 (6H, m), 3,76-3,82 (1H, m), 4,09-4,13 (1H, m), 6,71 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,09-7,17 (4H, m), 7,21-7,24 (2H, m), 7,68 (1H, dd, $J = 1,6, 7,7$ Hz), 7,91 (1H, largo), 8,38 (1H, dd, $J = 1,7, 4,9$ Hz).

■ Exemplo 589

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-7-ilmetil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,0$

Hz), 1,52 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,62-2,65 (2H, m), 2,94-2,97 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,49-3,61 (6H, m), 3,76-3,84 (1H, m), 4,09-4,13 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,10-7,13 (4H, m), 7,22-7,28 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J = 1,6, 7,7 Hz), 8,17 (1H, largo), 8,38 (1H, dd, J = 1,6, 4,9 Hz).

■ Exemplo 590

1-{[N-(1-Benzil-N-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-6-il-metil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se 1-benzil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolino-6-carbaldeído (0,205 g) a uma solução (10 ml) de 7-(aminometil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1H-benzo[b][1,4]diazepino-2,4(3H,5H)-diona (0,213 g). Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Adicionou-se à mistura boro-hidreto de sódio (0,022g) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Condensou-se o líquido a pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 9:1). Condensou-se o produto purificado a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,400g) sob uma forma amorfa branca.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,17 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,77-2,81 (2H, m), 2,96-3,00 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,73 (2H, s), 3,74-3,83 (1H, m), 3,81 (2H, s), 4,12-4,17 (1H, m), 5,17 (2H, s), 6,83 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 1,9, 8,3 Hz), 7,16 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,19-7,25 (6H, m), 7,27-7,33 (2H, m).

■ Exemplo 591

7-{[N-(1-Benzil-N-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-7-il-metil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 590, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,53 (3H, s), 2,77-2,80 (2H, m), 2,96-3,00 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,67 (2H, s), 3,68 (2H, s), 3,76-3,81 (1H, m), 4,12-4,18 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,90-6,95 (2H, m), 7,09 (1H, dd, $J = 1,8, 8,4$ Hz), 7,12-7,19 (2H, m), 7,17-7,24 (4H, m), 7,25-7,30 (2H, m).

■ Exemplo 592

1-Ciclopropil-7-({N-(2-metoximetil-piridin-3-ilmetil)-N-[2-{2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó cor de marfim

pf: 14,6-148 °C

■ Exemplo 593

1-(2-Metoxietil)-3,3-trimetil-7-({N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-amino}metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 127-130 °C

Exemplo 594

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-fenilpiperidin-1-ilmetil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,78 e 0,81 (3H, s), 1,15-1,20 (3H, m), 1,33-1,47 (1H, m), 1,51-1,53 (3H, m), 1,55-1,84 (5H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,83-2,97 (2H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,38 e 3,41 (3H, s), 3,70-3,85 (2H, m), 4,07-4,18 (1H, m), 7,07-7,26 (4H, m), 7,30-7,36 (2H, m), 7,40-7-45 (2H, m).

Exemplo 595

Dicloridrato de 1-ciclopropil-7-((N-(2-metoximetil-piridin-3-ilmetil)-N-[2-{7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

RMN do ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: -0,27-0,01 (1H, m), 0,43-0,46 (1H, m), 0,74 (3H, s), 0,73-0,79 (1H, m), 1,05-1,34 (1H, m), 1,34 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,81 (2H, largo), 3,21-3,28 (1H, m), 3,28 (3H, s), 3,28 (3H, s), 3,84 (4H, largo), 4,15 (2H, largo), 4,55 (2H, largo), 6,93 (1H, s), 7,36 (2H,

largo), 7,43 (2H, largo), 7,77 (1H, largo), 7,97 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,38 (1H, s), 8,60 (1H, largo).

Exemplo 596

1-(2-Metoxietil)-3,3-trimetil-7-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-amino]metil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,71 (3H, s), 1,35 (3H, s), 2,93 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,80 (2H, largo), 3,12 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,41 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,83 (2H, largo), 3,85-3,88 (2H, m), 4,00-4,60 (4H, m), 6,46 (1H, s), 6,23 (1H, s), 7,10-7,49 (4H, m), 7,71 (1H, largo), 8,28 (1H, largo), 8,56 (1H, largo).

Exemplo 597

7-{N-(Benzo[1,3]-dioxol-4-ilmetil)-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino-metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 135,9-137,5 °C

Exemplo 598

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{N-[(3-2-oxo-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1metil)-benzilamino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados. Amorfo branco

RMN do ^1H (DMSO- d_3) δ ppm : 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,77-2,83 (2H, m), 2,97-3,02 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,76-3,83 (5H, m), 4,10-4,18 (1H, m), 5,17 (2H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,97 (1H, dt, J = 1,0 e 7,4 Hz), 7,07-7,14 (2H, m), 7,17-7,29 (7H, m).

Exemplo 599

1-Etil-7-({N-(1H-indol-7-ilmetil)-H-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

RMN do ^1H (DMSO- d_3) δ ppm: 0,65 (3H, s), 1,08 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,47 (3H, s), 2,48 (3H, d, J=1,0 Hz), 2,86 (2H, t, J=5,1 Hz), 3,13 (3H, s), 3,41 (2H, s), 3,61-3,72 (1H, m), 3,91-4,17 (3H, m), 4,22-9,35 (1H, m), 4,35-4,43 (1H, m), 6,24 (1H, dd, J=0,62, 7,4 Hz), 6,97 (1H, dd, J=2,0, 3,0 Hz), 6,67 (1H, d, J=0,84 Hz), 6,73-6,84 (3H, m), 6,89 (1H, d, J=1,4 Hz) (2H, m), 7,17 (1H, t, J=2,8 Hz), 7,52-7,59 (1H, m), 10,51 (1H, s).

Exemplo 600

7-{N-(Benzo[1,3]-dioxol-5-ilmetil)-2N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]aminometil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 179,7-181,8 °C

Exemplo 601

1-Etil-7-({N-(1H-indol-6-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,9]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Amorfo branco

RMN do ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,76 (3H, s), 1,15 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,50 (3H, s), 2,44 (3H, d, J=1,0 Hz), 2,86 (2H, dt, J=2,4, 5,9 Hz), 3,31 (3H, s), 3,62-3,83 (5H, m), 3,98-4,18 (3H, m), 6,40 (1H, dd, J=0,70, 7,3 Hz), 6,48 (1H, t, J=0,88 Hz), 6,50-6,54 (1H, m), 6,95-7,11 (4H, m), 7,15 (1H, s largo), 7,19 (1H, dd, J=2,5, 3,1 Hz), 7,53 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,10 (1H, s largo).

Exemplo 602

7-{N-(1H-Benzimidazol-5-ilmetil)-N-[2-{2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Amorfo branco

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,76 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,51 (3H, s), 2,43 (3H, d, $J=0,68\text{ Hz}$), 2,80-2,92 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,62-3,88 (5H, m), 3,92-4,25 (3H, m), 6,40 (1H, d, $J=7,4\text{ Hz}$), 6,47 (1H, s), 6,82-7,25 (5H, m), 7,26-7,92 (2H, m), 8,02 (1H, s), 9,38 (1H, s largo).

Exemplo 603

1-Isobutil-3,3-dimetil-8-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (acetato de etilo - hexano- éter de di-isopropilo)

pf: 128-130 ° C

Exemplo 604

1-Isobutil-3,3-dimetil-8-({N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 206-208 °C

Exemplo 605

1-Isobutil-8-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-{7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. PPó cor-de-rosa claro (acetato de etilo-hexano-éter di-isopropílico)

pf: 155-159 °C

Exemplo 606

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(3-metilimidazo[1,5-a]piridin-1-il-metil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 104,1-109,4 °C

Exemplo 607

1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-8-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó cor de marfim (acetato de etilo-hexano-éter di-isopropílico)

pf: 153-155 °C

Exemplo 608

1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-8-({N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó cor de marfim (éter)
pf: 207-210 °C

Exemplo 609

1-Ciclopropilmetil-8-({N-(2-metoximetil-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)
pf: 139-141 °C

Exemplo 610

1-Isobutil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][2,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó cor de marfim (éter)

pf: 151-152 °C

Exemplo 611

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-[(1-metil-1H-benzoimidazol-2-il)metil]-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 126,9-132,6 °C

Exemplo 612

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(3-pirazol-1-il-benzil)amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Amorfo branco

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,78 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,51 (3H, s), 2,44 (3H, d, $J=1,0$ Hz), 2,86 (2H, dt, $J=1,8, 5,8$ Hz), 3,30 (3H, s), 3,63-3,84 (5H, m), 3,98-4,23 (3H, m), 6,37 (1H, dd, $J=0,68, 7,3$ Hz), 6,49 (1H, t, $J=0,88$ Hz), 6,95 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,03-7,15 (3H, m), 7,16-7,26 (4H, m), 7,32 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 7,32-7,37 (1H, m), 7,83 (1H, t, $J=1,1$ Hz).

Exemplo 613

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-pirazol-1-il-benzil)amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco amarelado claro

pf: 123-130 °C

Exemplo 614

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-pirazin-2-ilmetilamino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados Pó branco

pf: 128,7-130,7 °C

Exemplo 615

1-Etil-7-({N-(imidazo-[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,76 (3H, s), 1,15 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,50 (3H, s), 2,43 (3H, d, J=0,72 Hz), 2,91 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,32 (3H, s), 3,69-3,85 (3H, m), 3,85-3,95 (2H,

m), 3,95-4,22 (3H, m), 6,43 (1H, dd, J=0,68, 7,3 Hz), 6,48 (1H, s), 6,76 (1H, dt, J=1,1, 6,8 Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,12-7,23 (3H, m), 7,32 (1H, s), 7,53 (1H, q, J=3,2Hz), 7,95 (1H, td, J=1,1, 6,8 Hz).

Exemplo 616

7-{[N-(1-Benzil-N-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolin-7-il-metil)-N-metilamino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Dissolveu-se 7-{[N-(1-benzil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-7-ilmetil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (247 mg) em DMF (2 ml) e arrefeceu-se, para 0 °C, num banho de água gelada. Adicionou-se-lhe hidreto de sódio (a 60 % em óleo, 13,56 mg), à mesma temperatura e agitou-se a mistura, a 0,5 °C, durante 0,5 horas. Adicionou-se-lhe iodeto de metilo (73,5 mg) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 4 horas. Adicionou-se água à mistura reaccional, seguido de extracção utilizando acetato de etilos largo Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (diclorometano : metanol = 10:1). Condensou-se o produto purificado até à secagem, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (169 mg) sob uma forma amorfa branca. RMN do ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,04 (3H, s), 2,75-2,8 (2H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,40-3,44 (4H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,07-4,19 (1H, m), 5,20 (2H, s), 6,92-6,96 (2H, m), 7,07-7,14 (3H, m), 7,17-7,31 (6H, m).

Exemplo 617

1-Etil-7-({N-(2-hidroxibenzil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo-[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados
Pó branco

pf: 166-170 °C

Exemplo 618

1-Isobutil-8-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-{2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados
Pó branco (acetato de etilo-hexanos)

pf: 96-100 °C

Exemplo 619

1-Ciclopropilmetil-8-({N-(2-metoximetil-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados
Pó branco (acetato de etilo-hexano)

pf: 95-99 °C

Exemplo 620

2-({N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-benzonitrilo

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco.

pf: 156,7-158,6 °C

Exemplo 621

4-({N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-benzaldeído

Adicionou-se ácido clorídrico 2N (5 ml) a uma solução (5 ml) de 7-({N-(4-dietoximetilbenzil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[o][1,4]diazepino-2,4-diona (0,52 g) em THF e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 hora. Adicionou-se à mistura reaccional uma solução (5 ml) de hidróxido de sódio 2N, seguido de extracção utilizando acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo). Condensou-se a mistura reaccional a pressão reduzida. O resíduo recristalizou em acetato de etilo e secou-se para se obter o composto do título (0,35 g) sob a forma de um pó branco.

pf: 153-155 °C

Exemplo 622

1-Etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-oxo-2H-quinolin-1-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados
Pó branco

pf: 152-153 °C

Exemplo 623

1-Etil-7-({N-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-oxo-2H-quinolin-1-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados
Pó branco

pf: 143-144 °C

Exemplo 624

1-Etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-oxo-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-il)etil]amino}metil)-3,3,5-tri-metil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados
Pó branco

pf: 112-114 °C

Exemplo 625

3,3,3-Trimetil-8-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]-N-(2-metil-piridin-3-il-metil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó cor de marfim (éter)
pf: 117-122 °C

Exemplo 626

1,3-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)-amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)
pf: 154-157 °C

Exemplo 627

1-Etil-3,3-dimetil-8-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)
pf: 108-114 °C

Exemplo 628

1-Etil-3,3-dimetil-8-({N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 177-179 °C

Exemplo 629

1-Etil-7-({N-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-il-metil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 155-156 °C

Exemplo 630

1,3,3-Trimetil-7-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]-N-(2-metil-piridin-3-il-metil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 176-178 °C

Exemplo 631

1,3,3-Trimetil-7-{3-[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)amino]etil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó cor de rosa claro (éter)
pf: 142-144 °C

Exemplo 632

1-Etil-3,3-dimetil-8-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)
pf: 213-215 °C

Exemplo 633

1-Etil-3,3-dimetil-8-({N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)
pf: 197-199 °C

Exemplo 634

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(piridazin-4-il-metil)amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados
Pó branco

pf: 137-141 °C

Exemplo 635

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(1-metil-1H-indazol-3-il)-metil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados
Pó branco

pf: 96-102 °C

Exemplo 636

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(7-metil-2H-indazol-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados
Pó branco

pf: 111-118 °C

Exemplo 637

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-(2-metil-piridin-3-ilmetil)-N-[2-(1-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino}-propil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,32 (3H, s) 2,62-4,68 (20H, m), 6,69-8,75 (12H, m).

Exemplo 638

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}propil)-1,5-di-hidrobzeno[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados Pó branco
pf: 150,9-154,7 °C

Exemplo 639

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[(2-metil-tiazol-5-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,72 (3H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,33 (3H, s), 2,09-3,79 (18H, m), 4,65 (2H, s largo), 7,22 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,33 (1H, s), 7,43 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,93-7,97

(1H, m), 8,44 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,76-8,80 (3H, m), 8,90 (1H, s).

Exemplo 640

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridin-5-il)etil]amino}etil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 106,4-114,6 °C

Exemplo 641

1-Etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metiltiazol-4-il-metil)amino]-metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 128,2-130,9 °C

Exemplo 642

1-Etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 171-173 °C

Exemplo 643

1-Etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 168-170 °C

Exemplo 644

8-({N-(2-Metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1,3,3-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 179-182 °C

Exemplo 645

8-({N-(2-Metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1,3,3-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 123-134 °C

Exemplo 646

5-Ciclopropilmetil-1-(2-metoxietil)-3,3-dimetil-7-{[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metil-piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 159-160 °C

Exemplo 647

5-Ciclopropilmetil-1-(2-metoximetil)-7-({N-(2-metoximetil-piridin-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 131-135 °C

Exemplo 648

7-[2-(4-clorofenil)-pirrolidin-1-ilmetil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 e 0,80 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 1,65-1,98 (3H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 3,05-3,17 (2H, m), 3,35-3,45 (4H, m), 3,70-3,83 (2H, m), 4,08-4,18 (1H, m), 7,06-7,23 (3H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,34-7,38 (2H, m).

Exemplo 649

7-(3-Benzilpiperidin-1-ilmetil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,77 e 0,79 (3H, s), 0,97-2,10 (5H, m), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 2,45-2,55 (2H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,35 e 3,40 (3H, s), 3,41-3,60 (4H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 7,08-7,26 (8H, m).

Exemplo 650

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-fenilazetidin-1-ilmetil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,70 e 0,71 (3H, s), 1,10-1,15 (3H, m), 1,50 (3H, s), 2,10-2,20 (1H, m), 2,32-2,40 (1H, m), 2,90-3,01 (1H, m), 3,26 e 3,32 (3H, s), 3,41-3,46 (1H, m),

3,58-3,78 (3H, m), 4,07-4,17 (2H, m), 7,07-7,21 (4H, m), 7,22-7,28 (2H, m), 7,33-7,38 (2H, m).

Exemplo 651

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(6-metil-3',4',5',6'-tetra-hidro-2'H-[2,3']bipiridinil-1'-ilmetil)-1,5-di-hidrobenzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,81 e 0,82 (3H, s), 1,19 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 1,54-1,83 (3H, m), 1,95-2,02 (1H, m), 2,03-2,14 (1H, m), 2,18-2,26 (1H, m), 2,51 (3H, s), 2,81-2,90 (1H, m), 2,95-3,10 (2H, m), 3,41 e 3,42 (3H, s), 3,50-3,60 (2H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,08-4,17 (1H, m), 6,95-6,98 (2H, m), 7,21-7,24 (3H, m), 7,45-7,50 (1H, m).

Exemplo 652

7-(2-Benzilpirroliidin-1-ilmetil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 1,53-1,83 (4H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 2,68-2,76 (1H, m), 2,88-3,06 (2H, m), 3,26-3,35 (1H, m), 3,42 e 3,43 (3H, s), 3,75-3,85 (1H, m), 4,03-4,20 (2H, m), 7,17-7,30 (8H, m).

Exemplo 653

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[2-piridin-3-il-etil)-tiofen-2-il-metil-amino]-metil]-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados Amorfo branco

RMN do ^1H (DMSO- d_3) δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,20 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,75-3,85 (1H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 4,45 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 4,89 (1H, t, $J = 5,8$ Hz), 6,80 (1H, dd, $J = 1,7$ e 7,8 Hz), 6,85 (1H, dd, $J = 4,8$ e 7,8 Hz), 7,13-7,23 (3H, m), 7,24-7,34 (3H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,51 (1H, dd, $J = 1,7$ e 4,8 Hz).

Exemplo 654

7-[(1-Benzil-1H-pirazol-4-ilamino)metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados amorfo, castanho claro

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,51 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,75-3,82 (1H, m), 4,08-4,15 (1H, m), 4,17 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,85 (1H, d, $J = 0,8$ Hz), 7,15-7,20 (3H, m), 7,21-7,35 (6H, m).

Exemplo 655

7-[3-Benziloxipirazin-2-ilamino)metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados amorfo, amarelo claro

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7$, Hz), 1,52 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,75-3,83 (1H, m), 4,07-4,15 (1H, m), 4,68 (2H, d, $J = 6,1$ Hz), 5,41 (2H, s), 5,46 (1H, t, $J = 6,1$ Hz), 7,20-7,25 (3H, m), 7,35-7,43 (4H, m), 7,44-7,47 (2H, m), 7,61 (1H, d, $J = 3,2$ Hz).

Exemplo 656

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(3-fenetilpiperidin-1-ilmetil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 e 0,83 (3H, s), 0,90-1,00 (1H, m), 1,19 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,50-1,75 (6H, m), 1,53 (3H, s), 1,80-1,88 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,71-2,84 (2H, m), 3,40 e 3,41 (3H, s), 3,45-3,52 (2H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,10-4,20 (1H, m), 7,10-7,30 (8H, m).

Exemplo 657

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[(4-fenoximetiltiazol-2-ilamino)-metil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados Amorfo branco

RMN do ^1H ($\text{DMSO}-d_3$) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,19 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 3,39 (3H, s), 3,76-3,85 (1H, m),

4,09-4,19 (1H, m), 4,53 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,04 (2H, s), 5,69 (1H, s largo), 6,54 (1H, s), 6,95-7,00 (3H, m), 7,23-7,32 (5H, m).

Exemplo 658

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[2-(4-trifluorometilfenil)-pirrolidin-1-ilmetil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 e 0,80 (3H, s), 1,16 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,52 (3H, s), 1,68-2,00 (3H, m), 2,20-2,32 (2H, m), 3,10-3,23 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,47-3,51 (1H, m), 3,70-3,82 (2H, m), 4,09-4,16 (1H, m), 7,07-7,23 (3H, m), 7,53-7,62 (4H, m).

Exemplo 659

7-[2-(2-Clorofenil)-pirrolidin-1-ilmetil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 e 0,80 (3H, s), 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 1,55-1,70 (1H, m), 1,75-1,95 (2H, m), 2,28-2,45 (2H, m), 3,12-3,18 (1H, m), 3,25-3,30 (1H, m), 3,39 e 3,40 (3H, s), 3,71-3,85 (2H, m), 3,92-4,00 (1H, m), 4,09-4,20 (1H, m), 7,11-7,22 (4H, m), 7,24-7,34 (2H, m), 7,73-7,78 (1H, m).

Exemplo 660

7-[2-(3-clorofenil)-pirrolidin-1-ilmetil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,14-1,19 (3H, m), 1,52 (3H, s), 1,65-2,00 (3H, m), 2,17-2,31 (2H, m), 3,06-3,22 (2H, m), 3,35-3,44 (4H, m), 3,73-3,81 (2H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 7,06-7,30 (6H, m), 7,43-7,47 (1H, m).

Exemplo 661

5-Ciclopropilmetil-1-(2-metoxietil)-3,3-dimetil-7-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metil-piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter di-isopropílico)
pf: 127-128 °C

Exemplo 662

1-Ciclopropilmetil-5-(2-metoxietil)-3,3-dimetil-7-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metil-piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 131 °C

Exemplo 663

1-Ciclopropilmetil-5-(2-metoxietil)-3,3-dimetil-7-{[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 146-148 °C

Exemplo 664

1-Ciclopropilmetil-5-(2-metoximetil)-7-({H-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (éter)

pf: 128-129 °C

Exemplo 665

Éster 3-({N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-
hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-
oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-
piridin-2-ilmetílico do ácido acético

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma
maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais
apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,78 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,51 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,43 (1H, d, $J = 0,96$ Hz), 2,84 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,35 (3H, s), 3,66-3,80 (5H m), 4,02-4,15 (3H, m), 5,16 (2H, s), 6,40 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,50 (1H, largo), 6,88 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,07-7,19 (4H, m), 7,58 (1H, dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz), 8,46 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz).

Exemplo 666

1-Etil-7-({N-(2-hidroximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-
metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-
3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se carbonato de potássio (2,0 g) a uma
solução (30 ml) de acetato de 3-(((1-etil-3,3,5-trimetil-
2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-
il)metil)(2-(2-metil-4-oxofuro[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-
etil)amino)metil)piridin-2-il)metilo (3,0 g) em metanol e
agitou-se a mistura, durante a noite, à temperatura
ambiente. Filtrou-se a mistura resultante e evaporou-se.
Purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna
(metanol:acetato de etilo = 0:100 $\rightarrow$ 1:9) para se obter o
composto do título, sob a forma de um pó cor de marfim
(1,95 g).

pf: 186-188 °C

Exemplo 667

5-Ciclopropil-1-ciclopropilmetil-7-({N-(2-metoximetil-piridin-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco (acetato de etilo-hexano)
pf: 121-122 °C

Exemplo 668

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-amino}propil)-1-di-hidrobenzo [b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco
pf: 134,7-134,8 °C

Exemplo 669

3-({N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-piridino-2-carbaldeído

Adicionou-se ácido 2-iodobenzóico (IBX, 0,235 g) à suspensão (10 ml) de 1-etil-7-((-N-((2-(hidroximetil)-piridin-3-il)metil)-N-(2-(2-metil-4-oxofuro[3,2-c]piridin-5(4H)-il)etil)amino)metil)-3,3,5-trimetil-1H-benzo[b][1,4]-

diazepino-2,4(3H,5H)-diona (0,48 g) em dimetil-sulfóxido e agitou-se a mistura, durante a noite, à temperatura ambiente. Adicionou-se água à mistura reaccional e depois extraiu-se a mistura, duas vezes, com acetato de etilo. Concentraram-se as camadas orgânicas combinadas, a pressão reduzida e o resíduo foi depois purificado por cromatografia em coluna (acetato de etilo : hexanos = 50:50 → 100:0). O produto purificado recristalizou em éter para se obter o composto do título sob a forma de um pó cor de marfim (0,29 g).

pf: 147-149 °C

Exemplo 670

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-7-ilmetil)-amino]-metil]-1,5-di-hidro-benzo-[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se ácido trifluoroacético (43,2 mg) a uma solução (5 ml) de éster terc-butílico do ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]-[1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-(1-metil-2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-7-ilmetil)carbâmico (208 mg) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Adicionou-se uma solução saturada de bicarbonato de sódio à mistura reaccional, seguida de extracção utilizando diclorometano e condensou-se, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (148 mg), sob uma forma amorfa branca.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,62-2,67 (2H, m), 2,86-2,93 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,75-3,86 (5H, m), 4,10-4,17 (1H, m), 6,97-7,02 (2H, m), 7,12-7,15 (1H, m), 7,22-7,29 (3H, m).

Exemplo 671

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{{(2-oxo-1-piridin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-7-ilmetil)-amino}-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 670, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 2,75-2,81 (2H, m), 2,95-3,02 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,69-3,73 (2H, s), 3,75-3,83 (2H, s), 4,09-4,16 (1H, m), 5,20-4,18 (1H, m), 6,78 (2H, s), 6,96-6,95 (2H, m), 7,08 (1H, dd, $J = 1,9, 8,4$ Hz), 7,11-7,18 (2H, m), 7,23-7,24 (4H, m), 8,50-8,53 (2H, m).

Exemplo 672

7-({N-(3-Aminopiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2metil-4--oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados
Pó cor de marfim
pf: 217-218 °C

Exemplo 673

7-({N-(3-Aminopiridin-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados
Pó branco

pf: 188-192 °C

Exemplo 674

7-({N-(2-Dietoximetilbenzil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

pf: 138-139 °C

Exemplo 675

2-({N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-benzaldeído

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 621, utilizando materiais iniciais apropriados

pf: 157-158 °C

Exemplo 676

Dicloridrato de 1-ciclopropilmetil-5-(2-metoximetil)-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 0,00 (2H, largo), 0,21-0,23 (2H, m), 0,61 (3H, s), 0,75 (1H, largo), 1,26 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,68 (2H, largo), 3,24 (3H, s), 3,12-3,80 (6H, m), 3,90-4,20 (6H, m), 4,50 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,55 (1H, largo), 7,20 (1H, largo), 7,25-7,50 (3H, m), 7,60 (1H, largo), 8,20 (1H, largo), 8,48 (1H, s).

Exemplo 677

Dicloridrato de 5-ciclopropil-1-ciclopropilmetil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: -0,09-0,05 (3H, m), 0,12-0,23 (2H, m), 0,35-0,46 (1H, m), 0,63-0,80 (2H, m), 0,72 (3H, s), 1,06-1,13 (1H, m), 1,33 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,81 (2H, largo), 3,20 (1H, largo), 3,34 (3H, s), 3,37-3,45 (2H, m), 3,80 (2H, largo), 4,15-4,20 (3H, m), 4,67 (3H, largo), 6,49 (1H, largo), 6,66 (1H, largo), 7,13-7,60 (4H, m), 7,77-7,80 (1H, m), 8,42 (1H, largo), 8,63 (1H, largo).

Exemplo 678

7-({N-(3-Dietoximetilbenzil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo-[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

pf: 112-114 °C

Exemplo 679

3-({N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-benzaldeído

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 621, utilizando materiais iniciais apropriados

pf: 79-84 °C

Exemplo 680

1-Etil-7-({N-(2-hidroximetilbenzil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se boro-hidreto de sódio (47 mg) a uma solução (10 ml) de 2-({N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)benzaldeído (0,59 g) em metanol e agitou-se a mistura, durante 3 horas, a 0 °C. Adicionou-se água à mistura reaccional, seguida de extracção por meio de caetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de

sódio anidro e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo recristalizou numa mistura de acetato de etilo - éter para se obter o composto do título (0,42 g) sob a forma de um pó branco acastanhado claro.

pf: 159-161 °C

Exemplo 681

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[4-(2-oxo-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-ilmetil)benzilamino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]di-azepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 2,76-2,81 (2H, m), 2,95-3,02 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,74-3,83 (5H, m), 4,10-4,18 (1H, m), 5,17 (2H, s), 6,85-6,90 (1H, m), 6,96-7,00 (1H, m), 7,07-7,13 (1H, m), 7,15-7,35 (8H, m).

Exemplo 682

Dicloridrato de 5-ciclopropilmetil-1-(2-metoximetil)-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ ppm: 0,03-0,10 (2H, m), 0,25-0,29 (2H, m), 0,66 (3H, s), 0,77-0,85 (1H, m), 1,30 (3H, s),

2,38 (3H, s), 2,95-3,15 (2H, m), 3,07 (3H, s), 3,10-3,42 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,50-3,57 (1H, m), 3,87 (2H, largo), 3,97-4,09 (1H, m), 4,33 (4H, largo), 4,77 (2H, largo), 6,48 (1H, s), 6,64 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,47 (2H, largo), 7,57-7,60 (1H, m), 7,79-7,82 (2H, m), 8,66-8,67 (2H, m).

Exemplo 683

Dicloridrato de 5-ciclopropil-1-ciclopropilmetil-3,3-dimetil-7-({N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]metil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: -0,09-0,03 (3H, m), 0,15-0,27 (2H, m), 0,37-0,44 (1H, m), 0,72 (3H, s), 0,65-0,76 (2H, m), 1,06-1,10 (1H, m), 1,33 (3H, s), 2,43 (3H, largo), 2,49 (3H, largo), 2,79 (2H, largo), 3,17-3,22 (1H, m), 3,38-3,49 (1H, m), 3,77 (2H, largo), 3,81 (2H, largo), 4,14 (2H, largo), 4,16-4,22 (1H, m), 6,45 (1H, s), 6,62 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 7,26 (1H, largo), 7,36 (1H, largo), 1,45-7,48 (2H, m), 7,68-7,72 (1H, m), 8,29 (1H, largo), 8,56 (1H, largo).

Exemplo 684

1-Etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-morfolin-4-il-metilbenzil)amino]metil}-1,55-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se morfolina (0,06 ml) e ácido acético (0,1ml) a uma solução (7 ml) de 2-({N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetr-hidro-1H-benzo[b][1,4]di-

azepin-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]amino}metil)benzaldeído (0,35 g) em 1,2-dicloroetano e agitou-se a mistura, durante 30 minutos, à temperatura ambiente. Adicionou-se boro-hidreto de triacetoxi e sódio (0,20g) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noites largo Adicionou-se água ao líquido reaccional, seguido de extracção com acetato de etilos largo Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio anidro e condensou-se a pressão reduzidas largo O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica NH (acetato de etilo : metanol = 3:2). Condensou-se o produto purificado, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (0,30 g) sob a forma de um sólido amorfo branco.

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,78 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,51 (3H, s), 2,28-2,38 (4H, m), 2,43 (3H, d, $J=1,0$ Hz), 2,83 (2H, t, $J=6,1$ Hz), 3,32 (3H, s), 3,43 (2H, s), 3,56-3,88 (9H, m), 3,96-4,07 (2H, m), 4,07-4,18 (1H, m), 6,40 (1H, dd, $J=0,64$, 7,4 Hz), 6,48 (1H, d, $J=0,88$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 7,08 (2H, d, $J=0,96$ Hz), 7,12-7,20 (3H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,37 (1H, dd, $J=2,1$, 7,0 Hz).

Exemplo 685

1-Etil-7-({N-(3-hidroximetilbenzil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 680, utilizando materiais iniciais apropriados

pf: 170-172 °C

Exemplo 686

1-Etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]-N-(3-morfolin-4-il-metilbenzil)amino]-metil}-1,5,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

RMN do ^1H (CDCl_3) 0,77 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,51 (3H, s), 2,37-2,46 (4H, m), 2,43 (3H, d, $J=0,96$ Hz), 2,82 (2H, dt, $J=2,3, 5,8$ Hz), 3,31 (3H, s), 3,41 (2H, s), 3,59-3,82 (9H, m), 3,96-4,19 (3H, m), 6,44 (1H, dd, $J=0,70$ 7,4 Hz), 6,48 (1H, t, $J=0,9$ Hz), 6,97-7,09 (3H, m), 7,11-7,26 (5H, m).

Exemplo 687

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(2-oxo-1-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-1-ilmetil)-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 670, utilizando materiais iniciais apropriados. RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,53 (3H, s), 2,75-2,81 (2H, m), 2,95-3,01 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,70-3,73 (4H, m), 3,74-3,84 (1H, m), 4,08-4,14 (1H, m), 5,30 (2H, -s), 6,95 (1H, dd, $J = 1,3$ e $7,6$ Hz), 7,05 (1H, s largo), 7,11-7,25 (6H, m), 7,60 (1H, dt, $J = 1,8$ e $7,7$ Hz), 8,50-8,55 (1H, m).

Exemplo 688

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(2-oxo-1-piridin-3-ilmetil-1,2,3,4-tetra-hidro-quinolin-7-ilmetil)-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 670, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 2,75-2,80 (2H, m), 2,94-2,99 (2H, m), 3,39 (3H, s), 3,70-3,73 (4H, m), 3,75-3,84 (1H, m), 4,08-4,18 (1H, m), 5,22 (2H, s), 6,91 (1H, s largo), 6,96 (1H, dd, $J = 1,2$ e $7,6$ Hz), 7,10-7,18 (3H, m), 7,20-7,24 (2H, m), 7,55 (1H, dt, $J = 2,2$ e $7,8$ Hz), 8,47 (1H, dd, $J=1,6$ e $4,8$ Hz), 8,56 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).

Exemplo 689

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-metil-N-[3-(2-oxo-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-ilmetil)benzil]amino}metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 616, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,15-1,21 (3H, m), 1,53 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,76-2,81 (2H, m), 2,95-3,01 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,47-3,54 (4H, m), 3,75-3,82 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 5,18 (2H, s), 6,86 (1H, dd, $J = 0,8$ e $8,1$ Hz), 6,95 (1H, dt, $J = 1,0$ e $7,4$ Hz), 7,04-7,12 (2H, m), 7,15-7,30 (7H, m).

Exemplo 690

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-metil-N-[4-(2-oxo-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-ilmetil)-benzil]amino}metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 616, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,76-2,81 (2H, m), 2,95-3,01 (2H, m), 3,41 (3H, s), 3,48-3,52 (4H, m), 3,75-3,82 (1H, m), 4,08-4,17 (1H, m), 5,17 (2H, s), 6,85-6,90 (1H, m), 6,95-7,00 (1H, m), 7,06-7,13 (1H, m), 7,15-7,33 (8H, m).

Exemplo 691

Tricloridrato de 7-({N-(2-dimetilaminometilpiridin-3-il-metil)-N-[2-{2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

À suspensão (5 ml) de 3-(((N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)metil)-N-(2-(2-metil-4-oxofuro[3,2-c]piridin-5(4H)-il)-etil)amino)metil)picolinaldeído (205 mg) em 1,2-dicloro-etano, cloreto de dimetilamônio (59 mg) e trietilamina (0,10 ml) adicionou-se triacetoxiboro-hidreto de sódio (114 mg), à temperatura ambiente e agitou-se a mistura, durante a noite. Concentrou-se a mistura, a pressão reduzida e o resíduo foi depois purificado por cromatografia em coluna (metanol: acetato de etilo = 1:9 $\rightarrow$ 50:50). Dissolveu-se o produto purificado em acetato de etilo (aproximadamente 5 ml) e depois adicionou-se à mistura HCL 4 M/acetato de etilo. Recolheu-se o precipitado e secou-se *in vacuo* para

se obter o composto do título sob a forma de um pó castanho claro (114 mg).

RMN do ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,06 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,34 (3H, s), 2,40 (3H, largo), 2,89 (6H, s), 3,15-3,44 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,70-4,05 (10H, m), 6,55 (1H, s), 6,73 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,20-8,00 (5H, m), 8,26 (1H, largo), 8,64 (1H, largo).

Exemplo 692

Tricloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(2-metilamino-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]-piridin-5-il)etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

A uma solução (5 ml) de 3-({N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}metil)piridino-2-carbaldeído (243 mg) em metanol adicionou-se uma solução de metilamina (87 μl) em THF 8 M e agitou-se a mistura, durante a noite, à temperatura ambiente. Adicionou-se à mistura NaBH_4 (16 mg) e depois agitou-se a mistura durante a noite. Evaporou-se a mistura resultante e o resíduo foi purificado por cromatografia em coluna (metanol: acetato de etilo = 1:9 $\rightarrow$ 50:50). Dissolveu-se o produto purificado em acetato de etilo (aproximadamente 5 ml) e depois adicionou-se à mistura HCL 4 M/acetato de etilo. Recolheu-se o precipitado e secou-se *in vacuo* para se obter o composto do título sob a forma de um pó castanho claro (18 mg).

RMN do ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ ppm: 0,70 (3H, s), 1,06 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,34 (3H, s), 2,40 (3H, largo), 2,66 (3H, s), 3,05-3,45 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,70-4,05 (10H, m), 6,56 (1H, s), 6,74 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,48 (3H, largo), 7,64

(1H, d, $J = 6,5$ Hz), 7, 77 (1H, largo), 8,23 (1H, largo), 8,62 (1H, largo), 9,32 (2H, largo).

Exemplo 693

Tricloridrato de 7-({N-(2-ciclopropilaminometil-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 692, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (DMSO- d_6), δ ppm: 0,72 (3H, s), 0,70-0,74 (2H, m), 0,98 (2H, largo), 1,08 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,35 (3H, s), 2,41 (3H, largo), 2,75 (2H, largo), 3,33 (3H, s), 3,60-3,90 (5H, m), 3,91-4,05 (1H, m), 4,20-4,70 (5H, m), 6,55 (1H, s), 6,73 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,45 (3H, largo), 7,59-7,61 (2H, m), 8,15 (1H, largo), 8,59 (1H, largo), 9,54 (2H, largo).

Exemplo 694

Tricloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-pirrolidin-1-il-metilpiridin-3-ilmetil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 691, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (DMSO- d_6), δ ppm : 0,71 (3H, s), 1,06 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,35 (3H, s), 2,00 (4H, largo), 2,43 (3H, largo), 2,76 (2H, largo), 3,28 (7H, largo), 3,75 (4H, largo), 3,90-

4,30 (2H, m), 4,55 (4H, largo), 6,52 (1H, largo), 6,70 (1H, largo), 7,25 (2H, largo), 7,32 (1H, largo), 7,52 (2H, largo), 7,69 (1H, largo), 8,47 (1H, largo), 10,3 (1H, largo).

Exemplo 695

1-Etil-7-({N-[2-(3-hidroxipirrolidin-1-metil)piridin-3-il-metil]-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título. da mesma maneira que no exemplo 691, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ ppm : 0,71 (3H, s), 1,07 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,35 (3H, s), 1,95 (1H, largo), 2,19 (1H, largo), 2,42 (3H, largo), 2,75 (2H, largo), 3,10-3,60 (9H, m), 3,75 (4H, largo), 3,90-4,25 (3H, m), 4,47 (2H, largo), 6,52 (1H, largo), 6,70 (1H, largo), 7,27 (3H, largo), 7,53 (2H, largo), 7,69 (1H, largo), 8,49 (1H, largo), 10,4 (1H, largo).

Exemplo 696

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[2-(2-oxo-3,4-di-hidro-2H-quinolin-1-ilmetil)benzilamino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,51 (3H, s), 2,78-2,83 (2H, m), 2,99-3,04 (2H, m),

3,32 (3H, s), 3,74-3,81 (1H, m), 3,90-3,93 (4H, m), 4,08-4,14 (1H, m), 5,30-5,34 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 1,0 and 7,9 Hz), 6,91-7,03 (3H, m), 7,13-7,35 (7H, m).

Exemplo 697

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(4-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-oxo-2H-quinolin-1-il)etil]amino}metil)-1,5-di-hidro-benzo[b][1]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 120-121 °C

Exemplo 698

7-({N-(2,6-Dimetil-piridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-oxo-2H-quinolin-1-il)-etil]-amino}-metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados. Pó branco

pf: 159-160 °C

Exemplo 699

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-metilpiridin-3-il-metil)amino}-metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

pf: 174-175 °C

Exemplo 700

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(4-metil-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il)etil]-N-(4-metilpiridin-3-il-metil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

pf: 163-165 °C

Exemplo 701

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-5-il-metil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

pf: 166-167 °C

Exemplo 702

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(4-metil-7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

pf: 174-177 °C

Exemplo 703

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-((4-metil-tiazol-2-ilmetil)-[2-(2-oxo-2H-isoquinolin-2-il)-etil]-amino)-metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 616, utilizando materiais iniciais apropriados

pf: 125-127 °C

Exemplo 704

1-Etil-7-((N-(6-hidroximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)etil]amino)-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando 6-((terc-butildimetilsililoxi)metil)nicotinaldeído e 1-etil-3,3,5-trimetil-7-((2-(1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)etilamino)-metil)-1H-benzo[b][1,4]diazepino-2,4(3H,5H)-diona, seguida da desprotecção do grupo TBDMS com fluoreto de tetrabutílamónio.

RMN do ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,75 (3H, s), 1,13 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50 (3H, s), 2,85-2,88 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,62-3,75 (5H, m), 3,96-4,02 (1H, m), 4,13 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,65 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,93 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,96-6,99 (2H, m), 7,05 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz),

7,13 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,48-7,57 (3H, m), 7,66-7,71 (1H, m), 8,33 (1H, dd, J = 0,6, 8,1 Hz), 8,41 (1H, d, J = 1,5 Hz).

Exemplo 705

Dicloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-(2-metil-piridin-3-ilmetil)-N-[2-(7-oxo-7H-tieno[2,3-c]piridin-6-il)etil]amino}propil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,71 (3H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,33 (3H, s), 1,65-2,34 (2H, m), 2,52-2,92 (6H, m), 3,25-4,82 (12H, m), 6,60-6,92 (1H, m), 7,03-7,19 (1H, m), 7,19-7,31 (1H, m), 7,31-7,41 (2H, m), 7,41-7,90 (2H, m), 8,00-8,11 (1H, m), 8,12-8,60 (2H, m).

Exemplo 706

Dicloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-(2-metil-piridin-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-etil]amino}propil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,71 (3H, s), 1,04 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32 (3H, s), 1,66-2,29 (2H, m), 2,55-2,71 (2H, m), 2,71-2,92 (4H, m), 2,96-4,81 (12H, m), 6,81-7,02 (2H,

m), 7,02-7,41 (4H, m), 7,41-7,69 (1H, m), 7,41-7,90 (2H, m), 8,42-8,93 (1H, m).

Exemplo 707

7-{[2-(2,6-dimetilpiridin-3-il)etilamino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 590, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 1$ Hz), 1,53 (3H, s), 2,49 (3H, s), 2,512,78 (2H, m), 2,85-2,89 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,74-84 (1H, m), 3,84 (2H, s), 4,09-4,19 (1H, m), 6,93 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,17-7,19 (2H, m), 7,24 (1H, s), 7,32 (1H, d, $J = 7,7$ Hz).

Exemplo 708

7-{[N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,75-3,83 (8H, m), 4,09-4,20 (1H, m), 5,94 (1H, s), 7,20-7,28 (3H, m).

Exemplo 709

1-Etil-7-{[N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)amino]metil}-
3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1\text{Hz}$), 1,53 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,74-3,85 (1H, s), 3,85 (2H, s), 3,9a (2H, s), 4,10-4,67 (1H, m), 4,67 (2H, s), 7,22-7,28 (4H, m), 7,72-7,74 (1H, m), 8,49-8,51 (1H, m).

Exemplo 710

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-(3-metil-3H-imidazol-4-il-metil)-amino]-metil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1\text{ Hz}$), 1, 53 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,75-3,84 (1H, m), 3,80 (2H, s), 3,83 (2H, s), 4,11-4,18 (1H, m), 6,92 (1H, s), 7,20-7,23 (2H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 7,42 (1H, s).

Exemplo 711

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[1-piridin-3-il-etilamino)-metil]-
1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,81-0,82 (3H, m), 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,42-1,44 (3H, m), 1,53 (3H, s), 3,40-3,41 (3H, m), 3,62-3,70 (2H, m), 3,73-3,83 (1H, m), 3,85-3,91 (1H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 7,14-7,19 (2H, m), 7,22-7,31 (2H, m), 7,70-7,74 (1H, m), 8,51-8,53 (1H, m), 8,58 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

Exemplo 712

7-{[(1,5-Dimetil-1H-pirazol-3-ilmetil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 1,77 (6H, s), 2,26 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,74-3,85 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,77 (2H, s), 3,86 (2H, s), 5,96 (1H, s), 7,23-7,24 (3H, m).

Exemplo 713

N-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-2-nitrobenzeno-sulfonamida

Adicionou-se trietilamina (0,6 ml) a uma solução (6 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-aminometil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,9-diona (1,0 g) em diclorometano. Arrefeceu-se a mistura com gelo Adicionou-se cloreto de nitrobenzeno-sulfonilo (0,80 g) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Adicionou-se à

mistura reaccional uma solução aquosa de bicarbonato de sódio, seguido de extracção com diclorometano.

Lavou-se a camada orgânica com água e solução salina saturada, secaram-se com sulfato de magnésio. Após concentração, a pressão reduzida, purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna de gel de sílica (hexano : acetato de etilo 1:1→1:4). Condensou-se o produto purificado, a pressão reduzida e o resíduo recrystalizou numa mistura de acetato de etilo - hexano, para se obter o composto do título (1,38 g) sob a forma de um sólido branco.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,78 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,51 (3H, s), 3,35 (3H, s), 3,72-3,83 (1H, m), 4,06-4,17 (1H, m), 4,35 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 5,78 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,16-7,23 (3H, m), 7,73-7,79 (2H, m), 7,86-7,91 (1H, m), 8,12-8,15 (1H, m).

Exemplo 714

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[(5-metiloxazol-4-ilamino)metil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 2,29 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,68 (2H, s), 3,72-3,86 (3H, m), 4,09-4,23 (1H, m), 7,20-7,30 (3H, m), 7,74 (1H, s).

Exemplo 715

1-Etil-7-{[(6-metoximetilpiridin-3-ilmetil)amino]metil}-
3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,49 (3H, s), 3,74-3,85 (1H, m), 3,83 (2H, s), 3,85 (2H, s), 4,10-4,20 (1H, m), 4,58 (2H, s), 7,23-7,37 (3H, m), 7,40 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J = 8,0, 2,1$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

Exemplo 716

1-Etil-3,3,5-trimetil-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metil-1-oxipiridin-3-il-metil)-amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

A uma solução (10 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (2,0 g) em diclorometano, adicionou-se ácido m-cloroperbenzóico (mCPBA, 0,89 g), a 0 °C e agitou-se a mistura durante a noite. Carregou-se a mistura resultante em gel de sílica e purificou-se por cromatografia em coluna (metanol/acetato de etilo a 1:9→1:1) para se obter o composto do título, sob uma forma amorfa branca (0,46 g).

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,44 (3H, d, $J = 1,0$ Hz), 2,84 (2H, t, $J = 6,1$ Hz), 3,35 (3H, s), 3,62 (2H, s), 3,69-3,83 (3H, m), 4,03-4,18 (3H, m), 6,41 (1H, dd, $J = 7,3, 0,7$

Hz), 6,51 (1H, t, $J = 0,9$ Hz), 6,85 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,92-6,96 (1H, m), 7,09-7,11 (2H, m), 7,15-7,18 (1H, m), 7,21-7,22 (1H, m), 8,14 (1H, d, $J = 6,0$ Hz).

Exemplo 717

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[(3-metilpiridin-2-ilmetil) amino]-metil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J=7,1\text{Hz}$), 1,53 (3H, s), 2,28 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,73-3,87 (1H, m), 3,91 (2H, s), 3,93 (2H, s), 4,08-4,23 (1H, m), 7,11 (1H, dd, $J=4,8, 7,6$ Hz), 7,22-7,34 (3H, m), 7,41-7,47 (1H, m), 8,41 (1H, dd, $J=1,1, 4,8$ Hz).

Exemplo 718

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[[1-(2-metilpiridin-3-il)etil-amino]-metil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82-0,83 (3H, m), 1,15-1,89 (3H, m), 1,35-1,37 (3H, m), 1,53 (3H, s), 2,52 (3H, d, $J = 8,0$ Hz), 3,39-3,40 (3H, m), 3,66 (2H, s), 3,73-3,82 (1H, m), 4,05-4,20 (2H, m), 7,18-7,20 (3H, m), 7,23-7,24 (1H, m), 7,85 (1H, dd, $J = 7,8, 1,6$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 4,7$ Hz).

Exemplo 719

7-{[(2-Etoximetilpiridin-3-ilmetil)amino]metil}-1-etil-
3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,17 (6H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,53 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,57 (2H, q, $J = 7,0$ Hz), 3,74-3,83 (1H, m), 3,84 (2H, s), 3,92 (2H, s), 4,09-4,20 (1H, m), 4,71 (2H, s), 7,22-7,28 (4H, m), 7,71 (1H, dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 8,49 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz).

Exemplo 720

1-Metil-7-{[1-(2-metoximetilpiridin-3-il)etilamino]metil}-
3,3,5-trimetil-1,5-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 584, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82-0,83 (3H, m), 1,16 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,40 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 1,52 (3H, s), 3,37-3,40 (6H, m), 3,60 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,68 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,72-3,82 (1H, m), 4,09-4,20 (1H, m), 4,23-4,30 (1H, m), 4,57-4,66 (2H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,27-7,32 (1H, m), 7,96-7,98 (1H, m), 8,49 (1H, dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz).

Exemplo 721

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[2-(1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)etil-
amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se 2-(2-aminoetil)-2H-isoquinolin-1-ona (1,0 g) a uma solução (15 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepino-7-carbaldeído (1,46 g) em metanol. Agitou-se a mistura durante 0,5 hora, à temperatura ambiente. Adicionou-se à mistura boro-hidreto de sódio (0,23 g) e agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante a noite. Adicionou-se água à mistura reaccional, seguido de extracção utilizando diclorometano. Lavou-se a camada orgânica com água e solução salina saturada, secou-se com sulfato de magnésio e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 9:1 → 8:2). Condensou-se o produto purificado a pressão reduzida, para se obter o composto do título (1,92g) sob a forma de um sólido branco.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,78 (3H, s), 1,15 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,51 (3H, s), 3,01-3,11 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,71-3,81 (1H, m), 3,84 (2H, s), 4,04-4,15 (1H, m), 4,16 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 6,51 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,12-7,18 (4H, m), 7,48-7,56 (2H, m), 7,63-7,70 (1H, m), 8,41 (1H, d, $J = 8,1$ Hz).

Exemplo 722

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(quinolin-5-ilaminometil)-1,5-dihidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,86 (3H, s), 1,21 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,54 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,76-3,89 (1H, m), 4,09-4,22 (1H, m), 4,56 (2H, d, $J=4,4$ Hz), 4,70-4,88 (1H, m),

6,62 (1H, dd, J=2,6, 6,1Hz), 7,28-7,35 (3H, m), 7,38 (1H, dd, J=4,2, 8,6 Hz), 7,50-7,58 (2H,m), 8,23 (1H, dd, J=1,4, 8,6 Hz), 8,92 (1H, dd, J=1,6, 4,2 Hz).

Exemplo 723

7-[[(4-Cloro-piridin-3-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,72-3,90 (3H, m), 3,96 (2H, s), 4,08-4,22 (1H, m), 7,22-7,27 (3H, m), 7,33 (1H, d, J=5,3Hz), 8,44 (1H, d, J=5,3Hz), 8,60 (1H, s).

Exemplo 724

7-[[(2-Cloropiridin-3-ilmetil)amino]metil]-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,53 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,74-3,86 (1H, m), 3,86-4,18 (1H, m) 3,93 (2H, s), 4,08-4,23 (3H, m), 7,21-7,31 (2H, m), 1,98,32 (2H, m).

Exemplo 725

Éster terc-butílico do ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il-metil)-N-(2-metil-piridin-3-ilmetil)carbâmico.

A uma solução (15 ml) de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(((2-metilpiridin-3-il)metilamino)metil)-1H-benzo[b][1,4]diazepino-2,4(3H,5H)-diona (0,92 g) em THF adicionou-se dicarbonato de di-terc-butilo (0,58 g), à temperatura ambiente e agitou-se a mistura durante a noite. Concentrou-se a mistura resultante e depois purificou-se por cromatografia em coluna (acetato de etilo7hexanos a 1:41:11:7:3) para se obter o composto do título, sob a forma de um óleo incolor (0,88 g).

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,49 (9H, s), 1,53 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,75-3,84 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, s), 4,43 (4H, br), 6,99-7,12 (3H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7,35-7,38 (1H, m), 8,39-8,41 (1H, m).

Exemplo 726

Éster terc-butílico do ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il-metil)-N-(4-metil-tiazol-5-ilmetil)carbâmico.

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 725, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,45-1,55 (12H, m), 2,34 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,76-3,84 (1H, m), 4,09-4,16 (1H, m), 4,42 (2H, s), 4,54 (2H, s), 7,00-7,09 (2H, m), 7,24-7,27 (1H, m), 8,62 (1H, s).

Exemplo 727

Éster terc-butílico do ácido N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)carbâmico

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 725, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,19 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,49 (9H, largo), 1,54 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,72 (3H, largo), 3,75-3,85 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 4,35 (2H, largo), 4,44 (2H, largo), 5,88 (1H, s), 7,00-7,05 (2H, m), 7,24-7,27 (1H, m).

Exemplo 728

Éster terc-butílico do ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-(2-metil-1-oxipiridin-3-ilmetil)carbâmico

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 716, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,20 (3H, t, $J = 7,0$ Hz), 1,49 (9H, s), 1,54 (3H, s), 2,45 (3H, s), 3,38 (3H, s), 3,76-3,8,6 (1H, m), 4,08-4,16 (1H, m), 4,43 (4H, largo), 6,99-7,12 (4H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 8,21-8,23 (1H, m).

Exemplo 729

Éster terc-butílico do ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il-metil)-N-(2-hidroximetil-piridin-3-ilmetil)carbâmico

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 666, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,13 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,49 (9H, largo), 1,53 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,75-3,84 (1H, m), 4,07-4,18 (1H, m), 4,40 (4H, largo), 4,62 (2H, s), 7,00-7,08 (2H, m), 7,24-7,27 (2H, m), 7,47-7,49 (1H, m), 8,47-8,49 (1H, m).

Exemplo 730

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridin-5-il)etilamino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 3,00-3,10 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,72-3,81 (1H, m), 3,84 (2H, s), 4,08-4,17 (1H, m), 4,21 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 6,47 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,7,3-7,22 (4H, m), 7,74 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

Exemplo 731

1-Etil-7-{[(2-hidroximetilpiridin-3-ilmetil)amino]metil}-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

A uma solução (20 ml) de de (1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-

il)-metil((2-(hidroximetil)piridin-3-il)metil)carbamato de terc-butilo (0,82 g) em etanol adicionou-se HCl 5 M e agitou-se a mistura, a 50 °C, durante 7 horas. Concentrou-se a mistura reaccional e depois adicionou-se-lhe NaOH 5 M. Extraíram-se os materiais orgânicos, duas vezes, com acetato de etilo e secou-se com MgSO₄. Após a evaporação, purificou-se o resíduo por cromatografia em coluna (metanol:acetato de etilo = 1:9 → 1:1) para se obter o composto do título, sob a forma de um óleo amarelo claro (0,37 g).

RMN do ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, *J* = 7,0 Hz), 1,53 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,74-3,90 (5H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 4,80 (2H, s), 7,20-7,29 (4H, m), 7,64-7,67 (1H, m), 8,49-8,51 (1H, m).

Exemplo 732

1-Etil-7-{[(5-metoximetil-2-metil-2H-pirazol-3-ilmetil)-amino]metil}-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 3, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3, t, *J* = 7,0 Hz), 1,53 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,77-3,87 (5H, m), 4,11-4,18 (1H, m), 4,41 (2H, s), 6,18 (1H, s), 7,21-7,28 (3H, m).

Exemplo 733

1-Isobutil-3,3-dimetil-7-{[(2-metilpiridin-3-ilmetil)-amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,75 (3H, s), 0,77 (3H, s), 0,98 (3H, largo), 1,53 (3H, largo), 1,76-1,84 (1H, m), 2,56 (3H, s), 3,37-3,42 (1H, m), 3,82 (2H, s), 3,85 (2H, s), 4,34-4,40 (1H, m), 7,00-7,02 (1H, m), 7,10-7,14 (1H, m), 7,20-7,23 (1H, m), 7,24-7,27 (1H, m), 7,62 (1H, largo), 7,62-7,64 (1H, m), 8,41 (1H, dd, $J = 4,9, 1,7$ Hz).

Exemplo 734

1-Isobutil-7-{[(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)amino]-metil}-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,74 (3H, s), 0,76 (3H, s), 0,98 (3H, largo), 1,53 (3H, largo), 1,74-1,85 (1H, m), 3,39-3,42 (1H, m), 3,40 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,90 (2H, s), 4,34-4,39 (1H, m), 7,01-7,02 (1H, m), 7,18-7,21 (1H, m), 7,23-7,27 (2H, m), 7,68 (1H, largo), 7,74 (1H, dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 8,50 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz).

Exemplo 735

1-(2-Metoxietil)-3,3-dimetil-7-{[(2-metilpiridin-3-ilmetil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais

apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,01 (3H, largo), 1,53 (3H, largo), 2,56 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,49 (1H, largo), 3,60 (1H, largo), 3,81 (2H, s), 3,84 (2H, s), 3,98 (1H; largo), 4,11 (1H, largo), 7,00 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz), 7,22 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz), 7,92 (1H, largo), 8,41 (1H, dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz).

Exemplo 736

1-(2-Metoxietil)-7-{[(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-amino]metil}-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,01 (3H, largo), 1,53 (3H, largo), 3,34 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,59 (1H, largo), 3,72 (1H, largo), 3,81 (2H, s), 3,89 (2H, s), 3,98 (1H, largo), 4,10 (1H, largo), 4,67 (2H, s), 6,98-7,00 (1H, m), 7,21 (1H, dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz), 7,24-7,27 (1H, m), 7,57 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,66 (1H, largo), 7,73 (1H, dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 8,50 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz).

Exemplo 737

1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-7-[(2-metilpiridin-3-ilmetil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,18 (2H, largo), 0,41 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 0,96-1,07 (4H, m), 1,54 (3H, largo), 3,65 (1H, largo), 3,82 (2H, s), 3,85 (2H, s), 4,11 (1H, largo), 7,03 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz), 7,84 (1H, largo), 8,41 (1H, dd, $J = 4,9, 1,6$ Hz)

Exemplo 738

1-Ciclopropilmetil-7-{[(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-amino]metil}-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,19 (2H, largo), 0,40 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 0,97-1,07 (4H, m), 1,54 (3H, largo), 3,41 (3H, s), 3,66 (1H, largo), 3,82 (2H, s), 3,90 (2H, s), 4,10 (1H, largo), 4,67 (2H, s), 7,04 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 7,23-7,26 (1H, m), 7,32 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,74 (1H, dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 8,07 (1H, largo), 8,50 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz).

Exemplo 739

1-Ciclopropil-3,3-dimetil-7-{[(2-metilpiridin-3-ilmetil)-amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,40 (2H, largo), 1,00 (2H, largo), 1,54 (6H, largo), 2,56 (3H, s), 3,16-3,22 (1H, m), 3,82 (2H, s), 3,85 (2H, s), 6,99 (1H, largo), 7,12 (1H, dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz), 7,23 (1H, dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz), 8,13 (1H, largo), 8,41 (1H, dd, $J = 4,9, 1,6$ Hz).

Exemplo 740

1-Ciclopropilmetil-7-[[2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-amino]metil]-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,40 (2H, largo), 1,00 (2H, largo), 1,54 (6H, largo), 3,16-3,21 (1H, m), 3,41 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,90 (2H, s), 4,67 (2H, s), 6,96 (1H, largo), 7,21 (1H, dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz), 7,24-7,26 (1H, m), 7,34 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,60 (1H, largo), 7,74 (1H, dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 8,50 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz).

Exemplo 741

N-[3-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)propil]-2-nitro-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolin-2-il) etil]benzeno-sulfonamida

Adicionou-se tributil-fosfina (1,2 ml) e 1,1'-(azodi-carbonil)dipiperidina (1,17 g) a uma solução (100 ml) de 2-

nitro-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-etil]-benzeno-sulfonamida (1,39 g) em tolueno e 1-etil-7-(3-hidroxi-propil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona (0,94 g). Agitou-se a mistura durante a noite. Adicionou-se água à mistura reaccional, seguido de extracção utilizando acetato de etilos largo Lavou-se a camada orgânica com água e solução salina saturada, secou-se com sulfato de magnésio e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : hexao = 1:1 → 1:0). Condensou-se o produto purificado a pressão reduzida, para se produzir o composto do título (0,54 g) sob uma forma amorfa branca.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 1,91-2,01 (2H, m), 2,61 (2H, t, $J = 7,7$ Hz), 3,31-3,51 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,70 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 3,72-3,81 (1H, m), 4,09-4,17 (1H, m), 4,22 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,45 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J = 8,4$ e 1,9 Hz), 7,02 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,12-7,16 (2H, m), 7,46-7,66 (6H, m), 7,90-7,94 (1H, m), 8,34 (1H, d, $J = 7,5$ Hz).

Exemplo 742

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[2-(1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)-etilamino]propil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Adicionou-se hidróxido de lítio (3,2 g) e ácido tioglicólico (2,4 ml) a uma solução (27,4 ml) de N-[3-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)propil]-2-nitro-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinoli n-2-il)etil]benzeno-sulfonamida (4,56 g) em DMF. Agitou-se a mistura, à temperatura ambiente, durante 1 horas Condensou-se a mistura reaccional a pressão reduzida.

Adicionou-se água ao resíduo, seguido de extracção com diclorometano. Lavou-se a camada orgânica com água e solução salina saturada, secou-se com sulfato de magnésio e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = -10:1). Condensou-se o produto purificado a pressão reduzida, para se produzir o composto do título (2,24g) sob a forma de um óleo amarelo.

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 1,77-1,88 (2H, m), 2,64-2,72 (4H, m), 3,04 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,38 (3H, s), 3,69-3,80 (1H, m), 4,08-4,17 (3H, m), 6,51 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,00-7,03 (2H, m), 7,11-7,17 (2H, m), 7,46-7,53 (2H, m), 7,61-7,66 (1H, m), 8,42 (1H, dd, $J = 8,0$ e $0,6$ Hz).

Exemplo 743

1-Ciclopropil-7-[[(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)amino]-metil]-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,12-0,19 (1H, m), 0,60-0,67 (1H, m), 0,75-0,83 (1H, m), 0,85 (3H, s), 1,24-1,28 (1H, m), 1,52 (3H, s), 3,15-3,21 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,91 (2H, s), 4,67 (2H, s), 7,19-7,20 (1H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,33 (1H, d, $J = 4,3$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 7,7$, $1,6$ Hz), 8,50 (1H, dd, $J = 4,8$, $1,6$ Hz).

Exemplo 744

1-Isobutil-1-7-[[(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil) amino]-metil]-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,70 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,75 (3H, d, $J = 6,7$ Hz), 0,81 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,75-1,86 (1H, m), 3,31 (1H, dd, $J = 13,6, 6,4$ Hz), 3,85 (2H, s), 3,91 (2H, s), 4,37 (1H, dd, $J = 13, 6, 8,6$ Hz), 4,67 (2H, s), 7,23-7,26 (4H, m), 7,72 (1H, dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 8,50 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz).

Exemplo 745

1-(2-Metoxietil)-3,3,5-trimetil-7-[[(2-metilpiridin-3-ilmetil) amino]metil]-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepine-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,85 (3H, s), 1,53 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,53-3,58 (1H, m), 3,69 (1H, ddd, $J = 10,3, 7,1, 4,4$ Hz), 3,82 (2H, s), 3,87 (2H, s), 3,97 (1H, ddd, $J = 14,1, 5,2, 4,6$ Hz), 4,0,7-4,15 (1H, m), 7,13 (1H, dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz), 7,23-7,26 (2H, m), 7,50 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 7, 6, 1,6$ Hz), 8,42 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz).

Exemplo 746

1-Isobutil-3,3-dimetil-8-{[(2-metilpiridin-3-ilmetil)-amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3), δ ppm: 0,76 (6H, d, $J = 6,7\text{ Hz}$), 0,98 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,78-1,89 (1H, m), 2,55 (3H, s), 3,41 (1H, dd, $J = 13,8, 6,5\text{ Hz}$), 3,80 (2H, s), 3,87 (2H, s), 4,37 (1H, dd, $J = 13,8, 8,3\text{ Hz}$), 6,97 (1H, d, $J = 8,1\text{ Hz}$), 7,12 (1H, dd, $J = 7,6, 4,9\text{ Hz}$), 7,19 (1H, dd, $J = 8,1, 1,7\text{ Hz}$), 7,32 (1H, d, $J = 1,7\text{ Hz}$), 7,62 (1H, dd, $J = 7,6, 1,6\text{ Hz}$), 7,70 (1H, largo), 8,41 (1H, dd, $J = 4,9, 1,6\text{ Hz}$).

Exemplo 747

1-Isobutil-8-{[(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)amino]-metil}-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,76 (6H, d, $J = 6,7\text{ Hz}$), 0,98 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,78-1,89 (1H, m), 3,39-3,96 (1H, m), 3,9,0 (3H s), 3,83 (2H, s), 3,88 (2H, s), 4,33-4,42 (1H, m), 4,66 (2H, s), 6,97 (1H, d, $J = 8,1\text{ Hz}$), 7,18 (1H, dd, $J = 8,1, 1,7\text{ Hz}$), 7,23-7,26 (1H, m), 7,31 (1H, d, $J = 1,7\text{ Hz}$), 7,72 (1H, dd, $J = 7,6, 1,6\text{ Hz}$), 7,73 (1H, largo), 8,41 (1H, dd, $J = 4,9, 1,6\text{ Hz}$).

Exemplo 748

1-Ciclopropilmetil-3,3-dimetil-8-[(2-metilpiridin-3-il-metil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,18 (2H, largo), 0,41 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 0,95-1,08 (4H, m), 1,54 (3H, largo), 2,55 (3H, s), 3,70 (1H, largo), 3,80 (2H, s), 3,87 (2H, s), 4,14 (1H, largo), 6,97 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz), 7,39 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz), 7,74 (1H, br), 8,41 (1H, dd, $J = 4,9, 1,6$ Hz).

Exemplo 749

1-Ciclopropilmetil-8-{[(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-amino]metil}-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,18 (2H, largo), 0,41 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 0,95-1,08 (4H, m), 1,54 (3H, largo), 3,40 (3H, s), 3,71 (1H, largo), 3,84 (2H, s), 3,89 (2H, s), 4,10 (1H, largo), 4,66 (2H, s), 6,97 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz), 7,23-7,26 (1H, m), 7,37 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,72 (1H, dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 7,83 (1H, largo), 8,41 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz).

Exemplo 750

Éster terc-butílico do ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il-metil)-N-(2-metoximetil-piridin-3-ilmetil)carbâmico

Dissolveu-se éster terc-butílico do ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-(2-metil-1-oxipiridin-3-il-metil)carbâmico (188 mg) em DMF (20 ml) e arrefeceu-se para 0 °C num banho de água gelada. Adicionou-se-lhe hidreto de sódio (a 60 % em óleo, 19,7mg), à mesma temperatura e agitou-se a mistura, a 0 °C, durante 0,5 hora. Adicionou-se-lhe iodeto de metilo (0,028 ml) e agitou-se a mistura, a 0 °C, durante 0,5 hora. Adicionou-se água à mistura reaccional, seguido de extracção utilizando acetato de etilos largo Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 10,1). Condensou-se o produto purificado até à secagem, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (162mg) sob a forma de um óleo incolor.

RMN do ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,48 (9H, s largo), 1,53 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,36 (3H, s) 3,74-3,84 (1H, m) 4,08-4,18 (1H, m), 4,30-4,50 (2H, m), 4,52-4,72 (4H, m), 7,02-7,15 (2H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 7,46-7,57 (1H, m), 8,46 (1H, dd, J = 1,5 e 4,8 Hz).

Exemplo 751

Éster terc-butílico do ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il-

metil)-N-(2-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ilmetil)-carbâmico.

Dissolveu-se éster terc-butílico do ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]-[1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-(2-metil-1-oxopiridin-3-ilmetil)carbâmico (2,35 g) em anidrido acético (20 ml). Agitou-se a mistura reaccional, a 100 °C, durante 2 h. A mistura resultante evaporou-se e dissolveu-se em MeOH (15 ml). Adicionou-se à mistura carbonato de potássio (6,8 g) e agitou-se a mistura reaccional 2 g, à temperatura ambiente. Adicionou-se água à mistura reaccional e depois extraiu-se a mistura com acetato de etilo. Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 10:1). Condensou-se o produto purificado até à secagem, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (536 mg) sob uma forma amorfa amarela clara.

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,49 (9H, s), 1,52 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,77-3,83 (1H, m), 4,09-4,15 (1H, m), 4,30-4,52 (4H, m), 7,00-7,08 (2H, m), 7,09-7,15 (1H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 8,07 (1H, d, J = 2,6 Hz).

Exemplo 752

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-[3-(2-piridin-3-il etilamino)1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 742, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,17 (3H, t, J = 7,1

Hz), 1,53 (3H, s), 1,78-1,85 (2H, m), 2,63-2,72 (4H, m), 2,79-2,83 (2H, m), 2,86-2,92 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,73-3,01 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 7,01-7,06 (2H, m), 7,19-7,23 (2H, m), 7,52-7,55 (1H, m), 8,47-8,49 (2H, m).

Exemplo 753

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[2-(7-oxo-7H-furo[2,3-c]piridin-6-il)etilamino]propil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 742, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,84 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 1,73-1,84 (2H, m), 2,60-2,71 (4H, m), 3,03 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,39 (3H, s), 3,73-3,81 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 4,17 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 6,47 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 6,66 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,98-7,05 (2H, m), 7,14-7,20 (2H, m), 7,74 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

Exemplo 754

Éster 3-{[N-terc-butoxicarbonil-N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)amino]metil}piridin-2-ilmetilílico do ácido acético.

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 751, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,19 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,48 (9H, largo), 1,57 (3H, s), 2,08 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,75-3,84 (1H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 4,41 (2H,

largo), 4,57 (2H, largo), 5,15 (2H, s), 7,03-7,12 (2H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 7,47-7,50 (1H, m), 8,53 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz).

Exemplo 755

Éster 3-{[(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)amino]metil}-piridin-2-ilmetilílico do ácido acético.

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 731, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 2,11 (3H, s), 3,41 (3H, s), 3,74-3,82 (1H, m), 3,86 (2H, s), 3,90 (2H, s), 4,09-4,20 (1H, m), 5,33 (2H, s), 7,23-7,27 (4H, m), 7,72 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,52-8,54, (1H, m).

Exemplos 756

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{3-[2-(4-oxo-7H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etilamino]propil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 742, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,81 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 1,76-1,83 (2H, m), 2,63-2,70 (4H, m), 3,01 (2H, t, $J = 6,2$ Hz), 3,39 (3H, s), 3,72-3,81 (1H, m), 4,09-4,18 (3H, m), 6,54 (1H, dd, $J = 7,4$ e $0,8$ Hz), 6,96-7,04 (3H, m), 7,19 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,23 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,49 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

Exemplo 757

Éster terc-butílico do ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-(6-metoxi-2-metilpiridin-3-ilmetil)carbâmico

Dissolveu-se éster terc-butílico do ácido N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-(2-metil-6-oxo-1,6-di-hidropiridin-3-ilmetil)carbâmico (536 mg) em DMF (20 ml) e arrefeceu-se para 0 °C, num banho de água gelada. Adicionou-se-lhe hidreto de sódio (56,1mg), à mesma temperatura e agitou-se a mistura, a 0 °C, durante uma 0,5 hora. Adicionou-se iodeto de metilo (0,081 ml) e agitou-se a mistura, a 0 °C, durante 0,5 hora. Adicionou-se água à mistura reaccional, seguido de extracção utilizando acetato de etilos largo Secou-se a camada orgânica com sulfato de sódio e condensou-se a pressão reduzida. O resíduo foi purificado por cromatografia em coluna de gel de sílica (acetato de etilo : metanol = 10:1)s largo Condensou-se o produto purificado até à secagem, a pressão reduzida, para se obter o composto do título (550 mg) sob a forma de um óleo amarelo.

RMN do ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,82 (3H, s), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,50 (9H, s), 1,53 (3H, s), 2,37 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,75-3,85 (4H, m), 4,09-4,20 (1H, m), 4,30-4,50 (4H, m), 6,85-6,98 (1H, m), 7,00-7,12 (2H, m), 7,23-7,28 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 2,8 Hz).

Exemplo 758

1-Etil-7-{[(6-metoxi-2-metil-piridin-3-ilmetil)amino]-metil}-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 670, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,83 (3H, s), 1,18 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, s), 2,47 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,78-3,83 (3H, m), 3,85 (3H, s), 3,88 (2H, s), 4,10-4,17 (1H, m), 7,20-7,30 (4H, m), 8,10 (1H, d, $J = 2,9$ Hz).

Exemplo 759

1,3,3-Trimetil-8-[(2-metilpiridin-3-ilmetil)amino]metil}-
1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,08 (3H, largo), 1,63 (3H, largo), 2,56 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,81 (2H, s), 3,87 (2H, s), 6,97 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J = 8,1, 1,7$ Hz), 7,24-7,26 (1H, m), 7,62 (1H, dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz), 7,98 (1H, largo), 8,41 (1H, dd, $J = 4,9, 1,6$ Hz).

Exemplo 760

1-Etil-3,3-dimetil-8-[(2-metilpiridin-3-ilmetil)amino]-
metil}-1,5-etil-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,00 (3H, largo), 1,26 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,55 (3H, largo), 2,56 (3H, s), 3,81 (2H, s), 3,87 (2H, s), 3,93 (1H, largo), 4,09 (1H, largo), 6,93-6,97 (1H, m), 7,12 (1H, dd, $J = 7,5, 4,9$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J = 8,2,$

1,8 Hz), 7,24-7,26 (1H, m), 7,35 (1H, largo), 7,63 (1H, dd, $J = 3,5, 1,5$ Hz), 8,41 (1H, dd, $J = 4,8, 1,5$ Hz).

Exemplo 761

1,3,3-Trimetil-7-[[(2-metilpiridin-3-ilmetil)amino]metil]-
1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,05 (3H, largo), 1,55 (3H, largo), 2,56 (3H, s), 3,46 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,85 (2H, s), 7,03 (1H, largo), 7,12 (1H, dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz), 7,20-7,23 (2H, m), 7,63 (1H, dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz), 8,03 (1H, largo), 8,41 (1H, dd, $J = 4,9, 1,6$ Hz).

Exemplo 762

1-Etil-3,3-dimetil-7-[[(2-metilpiridin-3-ilmetil)amino]-
metil]-1,5-etil-di-hidro-benzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,00 (3H, largo), 1,22 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, largo), 2,56 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,85 (2H, s), 3,92 (1H, largo), 4,12 (1H, largo), 7,02 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz), 7,22 (1H, dd, $J = 8,4, 1,8$ Hz), 7,29, (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz), 7,85 (1H, largo), 8,41 (1H, dd, $J = 4,9, 1,5$ Hz).

Exemplo 763

1-Etil-7-{[(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)amino]metil}-
3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,00 (3H, largo), 1,22 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,53 (3H, largo), 3,41 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,90 (2H, s), 3,92 (1H, largo), 4,08 (1H, largo), 4,67 (2H, s), 7,01 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,21 (1H, dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz), 7,23-7,29 (2H, m), 7,74 (1H, dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 7,79 (1H, largo), 8,50 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz).

Exemplo 764

8-{[(2-Metoximetil-piridin-3-ilmetil)amino]metil}-1,3,3-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,02 (3H, largo), 1,53 (3H, largo), 3,40 (3H, s), 3,47 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,90 (2H, s), 4,67 (2H, s), 6,97 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J = 8,2, 1,7$ Hz), 7,23-7,26 (2H, m), 7,72 (1H, dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 7,94 (1H, largo), 8,50 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz).

Exemplo 765

5-Ciclopropilmetil-1-(2-metoxietil)-3,3-dimetil-7-{(2-metilpiridin-3-ilmetil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3), ppm -0,12-0,22 (2H, m), 0,34-0,50 (2H, m), 0,82 (3H, s), 0,94-1,03 (1H, m), 1,53 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,31 (3H, s), 3,49-3,60 (2H, m), 3,70 (1H, ddd, $J = 10,0, 7,1, 5,5$ Hz), 3,81 (2H, s), 3,87 (2H, s), 3,94 (1H, dt, $J = 13,9, 5,3$ Hz), 4,12 (1H, dd, $J = 14,1, 7,4$ Hz), 4,15-4,22 (1H, m), 7,12 (1H, dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz), 7,24-7,26 (2H, m), 7,33 (1H, largo), 7,50 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz), 8,41 (1H, dd, $J = 4,9, 1,6$ Hz).

Exemplo 766

5-Ciclopropil-1-(2-metoxietil)-7-[[2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)amino]metil]-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,12-0,23 (2H, m), 0,34-0,49 (2H, m), 0,82 (3H, s), 0,96-1,03 (1H, m), 1,53 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,49-3,60 (2H, m), 3,69 (1H, ddd, $J = 10,0, 7,1, 5,5$ Hz), 3,84 (2H, s), 3,89 (2H, s), 3,95 (1H, dt, $J = 13,9, 5,3$ Hz), 4,11-4,22 (2H, m), 4,66 (2H, s), 7,23-7,26 (2H, m), 7,32 (1H, largo), 7,49 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,72 (1H, dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz), 8,50 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz).

Exemplo 767

1-Ciclopropilmetil-5-(2-metoxietil)-3,3-dimetil-7-[(2-metilpiridin-3-ilmetil)amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,11-0,22 (2H, m), 0,34-0,44 (2H, m), 0,82 (3H, s), 0,94-1,03 (1H, m), 1,52 (3H, s), 2,56 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,49-3,57 (2H, m), 3,71 (1H, ddd, $J = 10,0, 7,1, 5,5$ Hz), 3,82 (2H, s), 3,87 (2H, s), 3,97 (1H, dt, $J = 13,9, 5,2$ Hz), 4,11-4,22 (2H, m), 7,12 (1H, dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz), 7,23-7,27 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J = 1,3$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 7,6, 1,6$ Hz), 8,40 (1H, dd, $J = 4,9, 1,6$ Hz).

Exemplo 768

1-Ciclopropilmetil-5-(2-metoxietil)-7-[[2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)amino]metil]-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,11-0,22 (2H, m), 0,34-0,44 (2H, m), 0,82 (3H, s), 0,94-1,04 (1H, m), 1,52 (3H, s), 3,29 (3H, s), 3,40 (3H, s), 3,48-3,57 (2H, m), 3,70 (1H, ddd, $J = 10,0, 7,0, 5,6$ Hz), 3,85 (2H, s), 3,90 (2H, s), 3,96 (1H, dt, $J = 13,9, 5,3$ Hz), 4,14 (1H, dd, $J = 14,1, 7,4$ Hz), 4,18-4,25 (1H, m), 4,67 (2H, s), 7,23-7,29 (3H, m), 7,52

(1H, largo), 7,75 (1H, dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 8,50 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz).

Exemplo 769

5-Ciclopropil-1-ciclopropilmetil-7-[[2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)amino]metil]-3,3-dimetil-1,5-di-hidrobenzo[b]-[1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 721, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,00-0,06 (1H, m), 0,07-0,13 (1H, m), 0,18-0,35 (3H, m), 0,58-0,65 (1H, m), 0,75-0,90 (2H, m), 0,84 (3H, s), 1,14-1,22 (1H, m), 1,51 (3H, s), 3,20-3,25 (1H, m), 3,36 (1H, dd, $J = 14,1, 6,8$ Hz), 3,40 (3H, s), 3,86 (2H, s), 3,90 (2H, s), 4,30 (1H, dd, $J = 14,1, 7,4$ Hz), 4,67 (2H, s), 7,18-7,26 (3H, m), 7,36 (1H, largo), 7,73 (1H, dd, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 8,50 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz).

Exemplo 770

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo-[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-metilpiridin-3-ilmetil)-amino]etil}-1-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

Pó branco

pf: 165,3-166,5 °C

Exemplo 771

7-{2-[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(4-metilpiridin-3-ilmetil)amino]etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

Pó branco

pf: 155,1-155,8 °C

Exemplo 772

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-metiltiazol-2-ilmetil)-amino]etil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,78 (3H, s), 1,15 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,51 (3H, s), 2,23 (3H, d, $J = 0,9$ Hz), 2,42 (3H, d, $J = 0,8$ Hz), 2,76 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,84-2,92 (2H, m), 2,95-3,04 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,71-3,79 (1H, m), 4,01 and 4,02 (2H, s), 4,03-4,16 (3H, m), 6,77 (1H, largo), 6,93 (1H, largo), 6,97-7,01 (m, 3H), 7,12 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,52 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

Exemplo 773

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-metiltiazol-2-ilmetil)-amino]etil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,51 (3H, s), 2,41 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,75 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,83-2,91 (2H, m), 2,99 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,36 (3H, s), 3,72-3,79 (1H, m), 4,01 (2H, s), 4,07 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,09-4,16 (1H, m), 6,43 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 6,55 (1H, s), 6,77 (1H, largo), 6,98-7,02 (m, 2H), 7,06 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,13 (1H, d, $J = 8,7$ Hz).

Exemplo 774

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo-[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(3-metilpiridin-2-ilmetil)-amino]etil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,41 (3H, d, $J = 0,9$ Hz), 2,79-2,85 (2H, m), 2,88-2,93 (2H, m), 2,95 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 3,37 (3H, s), 3,71-3,79 (1H, m), 3,89 (2H, s), 3,94-3,98 (2H, m), 4,10-4,17 (1H, m), 6,34 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 6,53 (1H, largo), 6,89 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 1,8, 8,3$ Hz), 7,12 (1H, dd, $J = 4,8, 7,6$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 8,30$ Hz), 7,37 (1H, dd, $J = 1,1, 7,6$ Hz), 8,39 (1H, dd, $J = 1,1, 4,8$ Hz).

Exemplo 775

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-(2-[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo-[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(3-metilpiridin-2-ilmetil)-amino]etil}-5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,80 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 2,17 (3H, d, $J = 1,0$ Hz), 2,22 (3H, s), 2,81-2,87 (2H, m), 2,89-2,97 (4H, m), 3,38 (3H, s), 3,71-3,80 (1H, m), 3,88 (2H, s), 3,93-4,00 (2H, m), 4,09-4,18 (1H, m), 6,70 (1H, largo), 6,96 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,03 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J = 1,8, 8,3$ Hz), 7,11 (1H, dd, $J = 4,8, 7,6$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,34 (1H, dd, $J = 1,2, 7,6$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,39 (1H, dd, $J = 1,2, 4,8$ Hz).

Exemplo 766

7-{2-[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-N-(3-metilpiridin-2-ilmetil)amino]etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 2,14 (3H, d, $J = 1,0$ Hz), 2,23 (3H, s), 2,42 (3H, d, $J = 1,0$ Hz), 2,80-2,86 (2H, m), 2,88-2,96 (4H, m), 3,38 (3H, s), 3,71-3,79 (1H, m), 3,88 (2H, s), 3,91-3,99 (2H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 6,54 (1H, largo), 6,63 (1H, largo), 7,02 (1H, d, $J = 1,9$ Hz), 7,05 (1H, dd, $J =$

1,9, 8,3 Hz), 7,12 (1H, dd, $J = 4,8, 7,6$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,36 (1H, dd, $J = 1,1, 7, 6,$ Hz), 8,39 (1H, dd, $J = 1,1, 4,8$ Hz).

Exemplo 777

N-[2-({N'-[2-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)-etil]-N'-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-fenil]-metano-sulfonamida

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 2,42 (3H, d, $J=1,0\text{Hz}$), 2,78-2,98 (6H, m), 3,03 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,70-3,83 (1H, m), 3,88 (2H; s), 4,06-4,22 (3H, m), 6,43-6,45 (1H, m), 6,53 (1H, t, $J=0,92$ Hz), 6,97 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 6,99-7,03 (1H, m), 7,04 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,06-7,11 (1H, m), 7,14-7,18 (1H, m) 7,19 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,30-7,35 (1H, m), 7,44 (1H, dd, $J=0,96, 8,1$ Hz), 9,88 (1H, s largo).

Exemplo 778

N-[2-({N'-[2-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)-etil]-N'-[2-(1-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-fenil]-metano-sulfonamida

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J=7,0$

Hz), 1,52 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,79-2,97 (6H, m), 3,01 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,71-3,83 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,06-4,20 (3H, m), 6,87 (1H, d, J=1,0 Hz), 6,94-6,99 (2H, m), 7,02 (1H, dd, J=1,9, 8,3 Hz), 7,05-7,13 (1H, m), 7,13-7,18 (1H, m), 7,19 (1H, d, J=8,3Hz), 7,29-7,36 (1H, m), 7,43 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,53 (1H, d, J=2,1 Hz), 9,84 (1H, s largo).

Exemplo 779

N-[2-([2-(2,7-Dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-N'-[2-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il)-etil)-amino]-metil)-fenil]-metano-sulfonamida

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,17 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,52 (3H, s), 2,21 (3H, d, J=1,0 Hz), 2,43 (3H, d, J=1,0 Hz), 2,78-2,97 (6H, m), 3,02 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,72-3,85 (1H, m), 3,87 (2H, s), 4,04-4,19 (3H, m), 6,54 (1H, d, J=1,2 Hz), 6,81 (1H, d, J=1,1 Hz), 6,97 (1H, d, J=1,9 Hz), 7,01 (1H, dd, J=1,9, 8,3 Hz), 7,06-7,13 (1H, m), 7,13-7,17 (1H, m), 7,19 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,29-7,36 (1H, m), 7,44 (1H, dd, J=0,92, 8,1 Hz), 9,75 (1H, s largo).

Exemplo 780

7-{2-[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

Pó branco
pf: 168,5-170,5 °C

Exemplo 781

7-(2-{N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}etil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

Pó branco
pf: 133,5-139,7 °C

Exemplo 782

7-(2-{N-(2,5-Dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}etil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

Pó branco
pf: 171-172,9 °C

Exemplo 783

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)-amino]etil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,52 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,42 (3H, s), 2,70-2,85 (4H, m), 2,91 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,36 (3H, s), 3,71-3,78 (1H, m), 3,83 (2H, s), 4,03 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,06-4,16 (1H, m), 6,42 (1H, dd, $J = 0,8$ e $7,4$ Hz), 6,55 (1H, t, $J = 1,0$ Hz), 6,95-7,02 (3H, m), 7,13 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,58 (1H, s).

Exemplo 784

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo-[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)-amino]etil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,51 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,70-2,85 (4H, m), 2,88-2,95 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,70-3,80 (1H, m), 3,82 (2H, s), 4,00-4,18 (3H, m), 6,86 (1H, d, $J = 1,0$ Hz), 6,95-7,03 (3H, m), 7,12 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,52 (1H, d, $2,1$ Hz), 8,59 (1H, s).

Exemplo 785

7-{2-[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-N-(4-metiltiazol-5-ilmetil)amino]etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 (3H, s), 1,16 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,51 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,39 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,70-2,85 (4H, m), 2,88-2,96 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,70-3,85 (3H, m), 3,96-4,18 (3H, m), 6,56 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 6,79 (1H, d, $J = 1,1$ Hz), 6,95-7,00 (2H, m), 7,12 (1H, d, $J = 8,6$ Hz), 8,60 (1H, s).

Os compostos que se seguem, ilustrados nos exemplos 786 a 791, exemplo 793 e exemplos 795 a 802 podem ser preparados da mesma maneira que foi mencionada antes ou de uma forma convencional, utilizando os materiais iniciais adequados.

Exemplo 786

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[(2-metil-tiazol-5-ilmetil)-(2-piridin-3-il-etil)-amino]-etil}-1,5-di-hidro-benzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona

Exemplo 787

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo-[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-amino]etil}-1,5-di-hidrobzeno[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Exemplo 788

7-{2-[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-(2-metilpiridin-3-ilmetil)amino]etil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobzeno[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Exemplo 789

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-metilpiridin-5-il-metil)amino]-metil}-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Exemplo 790

N-[3-({N'-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N'-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-piridin-2-il]-metano-sulfonamida

Exemplo 791

N-[3-({N'-(1-Etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N'-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-piridin-2-il]-acetamida

Exemplo 792

Dicloridrato de éster 3-({N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il-metil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)-etil]-amino}-metil)-piridin-2-ilmetílico do ácido acético

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 4, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (DMSO- d_6) δ ppm: 0,69 (3H, s), 1,04 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,34 (3H, s), 2,01-2,04 (3H, m), 2,42 (3H, s), 2,74 (2H, largo), 3,26 (3H, s), 3,45-4,30 (8H, m), 5,10 (2H, largo), 6,48 (1H, largo), 6,64 (1H, largo), 7,17 (1H,

largo), 7,31 (2H, largo), 7,48 (2H, largo), 7,79 (1H, largo), 8,46 (1H, largo).

Exemplo 793

1-Etil-7-({N-(2-imidazol-1-ilmetilbenzil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Exemplo 794

1-Etil-7-({N-(3-imidazol-1-ilmetilbenzil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,77 (3H, s), 1,17 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,51 (3H, s), 2,43 (3H, d, $J=1,0$ Hz), 2,79 (2H, dt, $J=2,1, 5,9$ Hz), 3,32 (3H, s), 3,55-3,68 (4H, m), 3,71-3,83 (1H, m), 3,99-4,17 (3H, m), 5,02 (2H, s), 6,43 (1H, dd, $J=0,74, 7,3$ Hz), 6,49 (1H, t, $J=1,0$ Hz), 6,88 (1H, t, $J=1,3$ Hz), 6,95 (1H, d, $J=7,3$ Hz), 6,98-7,07 (3H, m), 7,07-7,15 (3H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,52 (1H, d, $J=1,1$ Hz).

Exemplo 795

1-Etil-7-({N-(2-imidazol-1-ilbenzil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Exemplo 796

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{(N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-morfolin-4-il-benzil)amino)-metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Exemplo 797

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-[1,2,4]triazol-1-il-benzil)-amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Exemplo 798

1-Etil-7-(N-{imidazo-[1,2-a]piridin-8-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Exemplo 799

1-Etil-7-(N-{imidazo-[1,2-a]piridin-6-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Exemplo 800

1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2-pirazol-1-il-piridin-3-ilmetil)-amino]metil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Exemplo 801

7-({N-(3H-Benzoimidazol-4-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

Exemplo 802

1-Etil-7-({N-(4-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona,

Exemplo 802-a

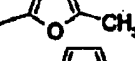
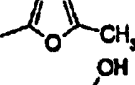
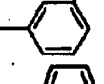
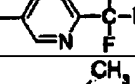
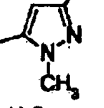
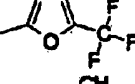
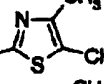
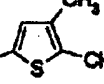
1-Etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(4-metil-tiazol-2-ilmetil)-amino]etil}-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona

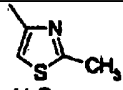
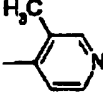
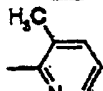
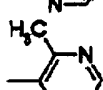
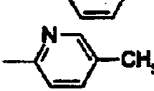
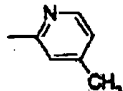
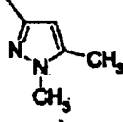
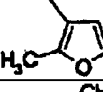
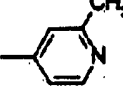
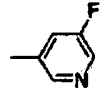
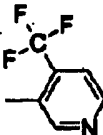
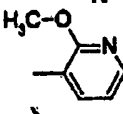
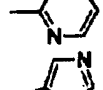
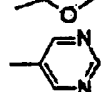
Fez-se a síntese do composto do título, da mesma maneira que no exemplo 30, utilizando materiais iniciais apropriados

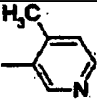
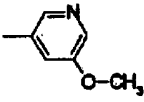
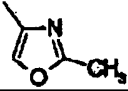
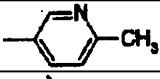
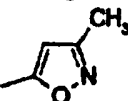
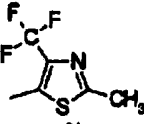
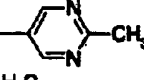
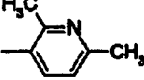
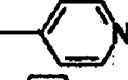
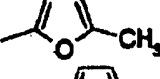
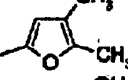
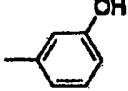
RMN do ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,78 (3H, s), 1,15 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,51 (3H, s), 2,20 (3H, d, $J = 0,9$ Hz), 2,42 (3H, d, $J = 0,9$ Hz), 2,43 (3H, d, $J = 0,9$ Hz), 2,76 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 2,85-2,90 (2H, m), 2,95-3,02 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,71-3,77 (1H, m), 4,01 e 4,02 (2H, s), 4,02-4,16 (3H, m), 6,57 (1H, largo), 6,77 (1H, largo), 6,86 (1H, largo), 6,97-7,01 (m, 2H), 7,12 (1H, d, $J = 8,9$ Hz).

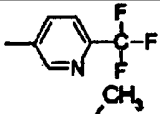
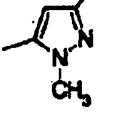
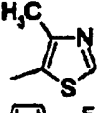
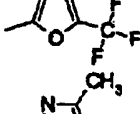
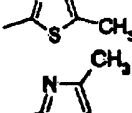
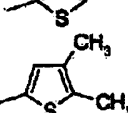
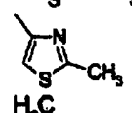
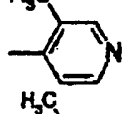
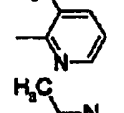
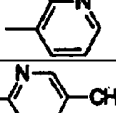
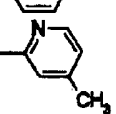
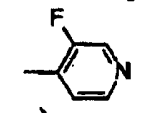
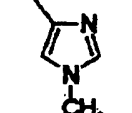
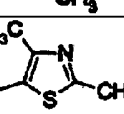
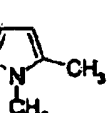
Exemplos 803 a 1038

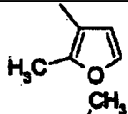
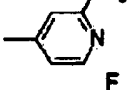
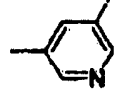
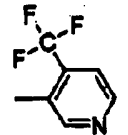
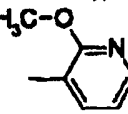
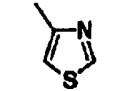
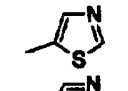
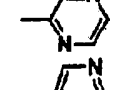
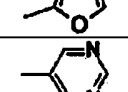
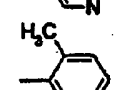
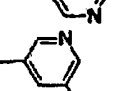
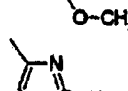
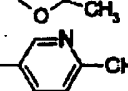
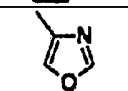
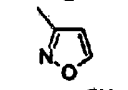
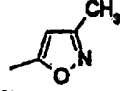
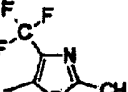
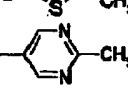
Os compostos que se seguem foram obtidos da mesma maneira que nos exemplos anteriores, utilizando materiais iniciais apropriados

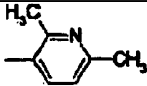
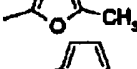
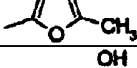
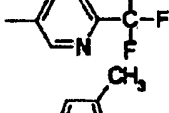
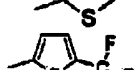
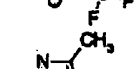
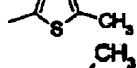
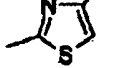
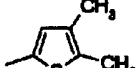
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
803		489
804		500
805		500
806		503
807		505
808		519
809		506
810		517
811		515
812		489
813		568
814		517
815		520
816		557
817		534
818		520
819		533

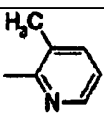
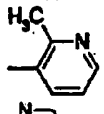
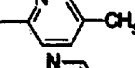
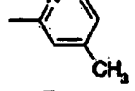
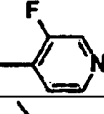
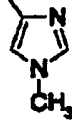
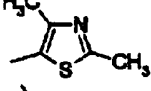
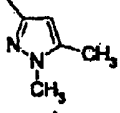
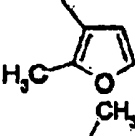
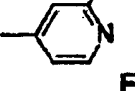
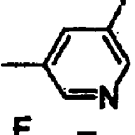
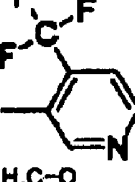
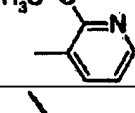
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
820		520
821		514
822		514
823		514
824		514
825		514
826		503
827		517
828		503
829		514
830		518
831		568
832		530
833		506
834		506
835		501
836		490
837		501

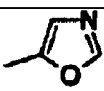
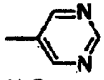
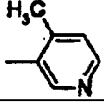
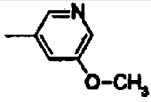
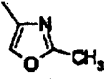
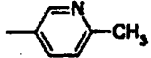
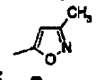
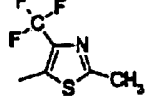
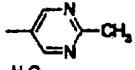
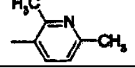
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
838		514
839		530
840		504
841		514
842		490
843		490
844		504
845		588
846		515
847		528
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
848		545
849		556
850		556
851		559
852		561
853		575
854		562
855		573
856		571

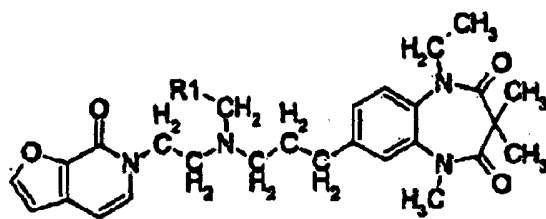
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
857		545
858		624
859		573
860		576
861		613
862		590
863		576
864		589
865		576
866		570
867		570
868		570
869		570
870		570
871		574
872		559
873		590
874		573

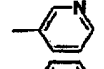
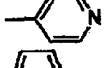
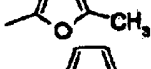
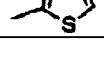
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
875		559
876		570
877		574
878		624
879		586
880		562
881		562
882		557
883		546
884		557
885		570
886		586
887		560
888		570
889		546
890		546
891		560
892		644
893		571

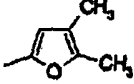
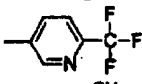
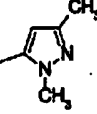
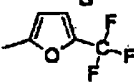
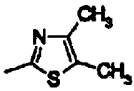
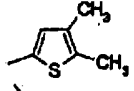
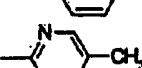
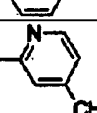
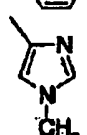
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
894		584
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
895		555
896		566
897		566
898		569
899		571
900		585
901		572
902		583
903		581
904		555
905		634
906		583
907		586
908		623
909		600
910		586
911		599
912		586
913		580

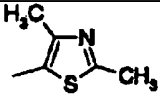
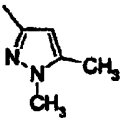
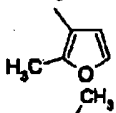
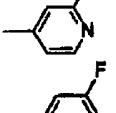
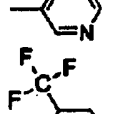
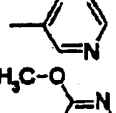
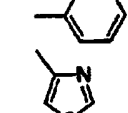
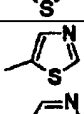
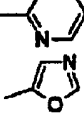
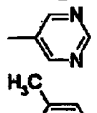
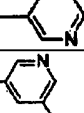
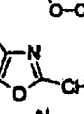
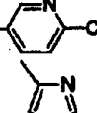
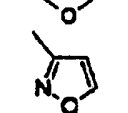
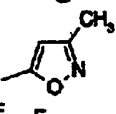
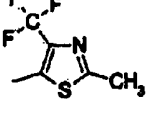
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
914		580
915		580
916		580
917		580
918		584
919		569
920		600
921		583
922		569
923		580
924		584
925		634
926		596
927		572
928		572
929		567

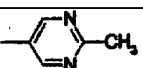
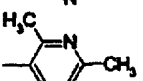
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
930		556
931		567
932		580
933		596
934		570
935		580
936		556
937		556
938		570
939		654
940		581
941		594

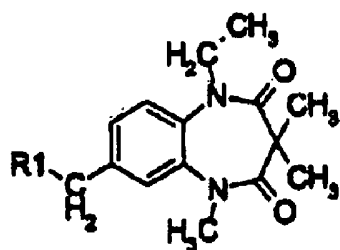


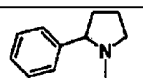
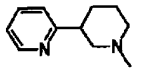
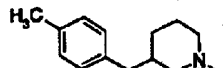
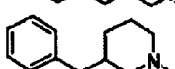
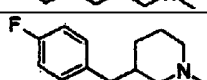
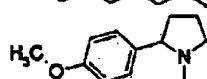
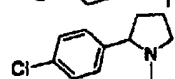
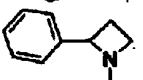
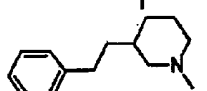
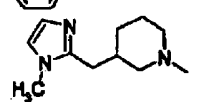
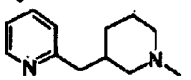
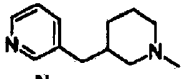
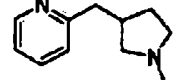
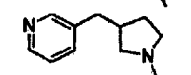
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
942		545
943		556
944		556
945		559
946		561

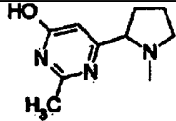
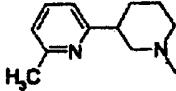
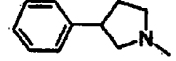
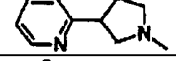
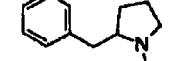
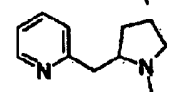
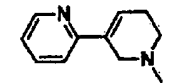
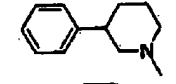
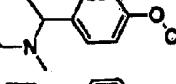
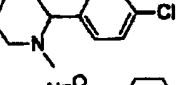
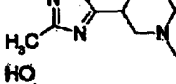
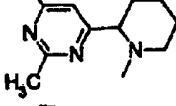
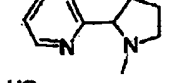
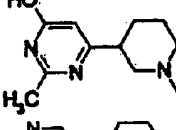
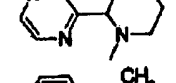
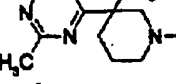
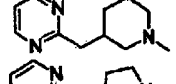
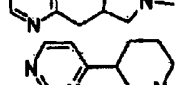
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
947		575
948		562
949		573
950		571
951		545
952		624
953		573
954		576
955		613
956		590
957		576
958		589
959		576
960		570
961		570
962		570
963		570
964		570
965		574
966		559

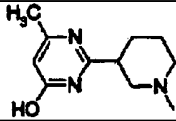
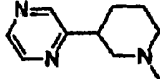
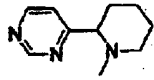
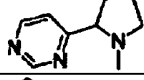
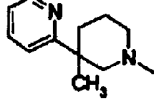
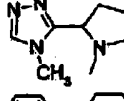
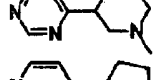
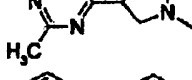
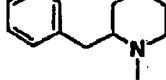
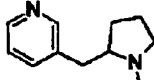
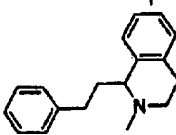
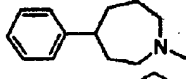
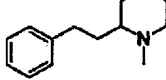
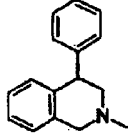
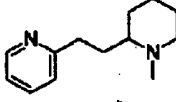
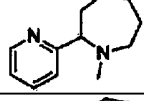
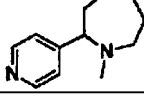
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
967		590
968		573
969		559
970		570
971		574
972		624
973		586
974		562
975		562
976		557
977		546
978		557
979		570
980		586
981		560
982		570
983		546
984		546
985		560
986		644

Exemplo No.	R1	EM (M+1)
987		571
988		584



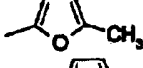
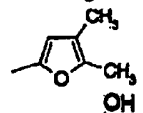
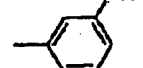
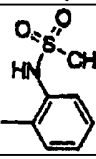
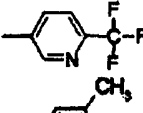
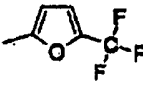
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
989		406
990		421
991		448
992		434
993		452
994		436
995		440
996		392
997		448
998		438
999		435
1000		435
1001		421
1002		421

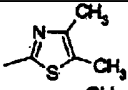
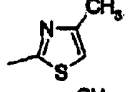
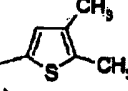
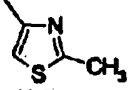
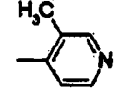
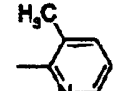
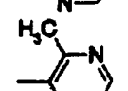
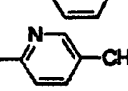
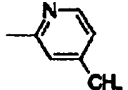
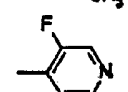
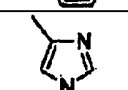
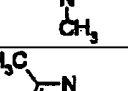
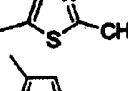
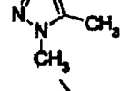
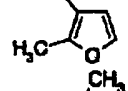
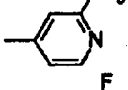
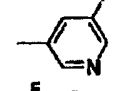
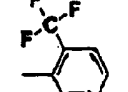
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1003		438
1004		435
1005		406
1006		407
1007		420
1008		421
1009		419
1010		420
1011		450
1012		454
1013		426
1014		452
1015		407
1016		452
1017		422
1018		450
1019		436
1020		422
1021		436

Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1022		452
1023		422
1024		422
1025		408
1026		435
1027		411
1028		422
1029		422
1030		434
1031		421
1032		496
1033		434
1034		448
1035		468
1036		449
1037		435
1038		435

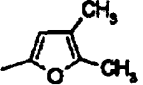
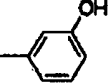
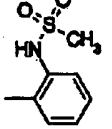
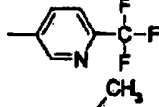
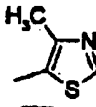
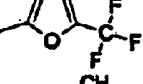
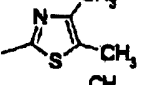
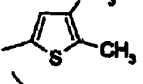
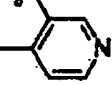
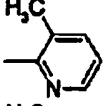
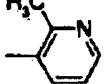
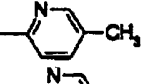
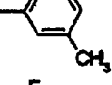
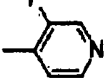
Exemplos 1039 a 1614

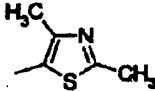
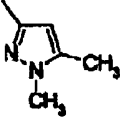
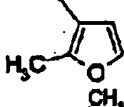
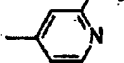
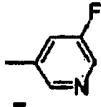
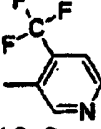
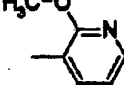
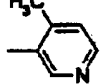
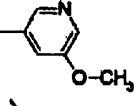
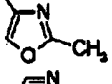
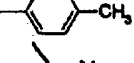
Os compostos que se seguem podem ser obtidos da mesma maneira que nos exemplos anteriores, utilizando materiais iniciais apropriados.

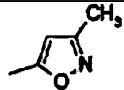
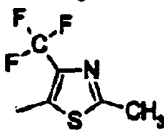
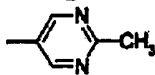
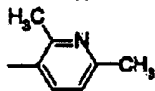
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1039		
1040		
1041		
1042		
1043		
1044		
1045		
1046		
1047		
1048		
1049		
1050		
1051		
1052		
1053		

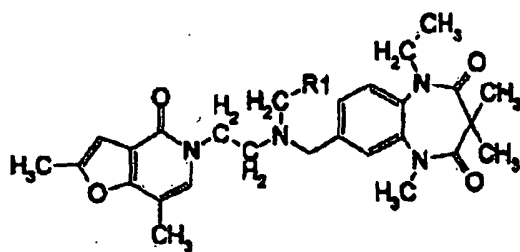
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1054		
1055		
1056		
1057		
1058		
1059		
1060		
1061		
1062		
1063		
1064		
1065		
1066		
1067		
1068		
1069		
1070		
1071		

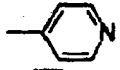
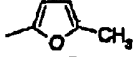
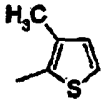
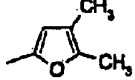
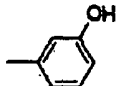
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1072		
1073		
1074		
1075		
1076		
1077		
1078		
1079		
1080		
1081		
1082		
1083		
1084		
1085		
1086		
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1087		
1088		
1089		
1090		
1091		
1092		

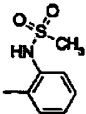
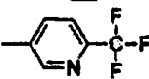
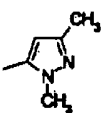
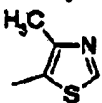
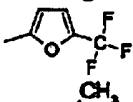
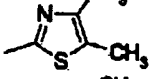
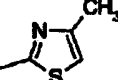
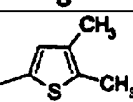
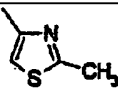
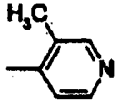
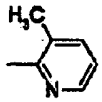
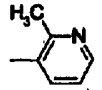
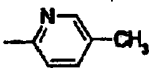
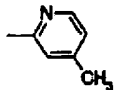
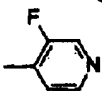
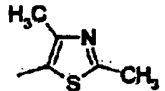
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1093		
1094		
1095		
1096		
1097		
1098		
1099		
1100		
1101		
1102		
1103		
1104		
1105		
1106		
1107		
1108		
1109		
1110		
1111		

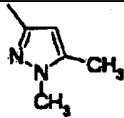
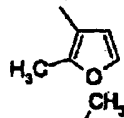
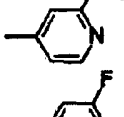
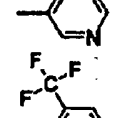
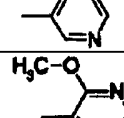
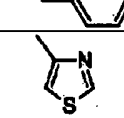
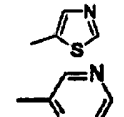
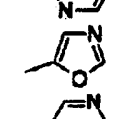
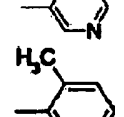
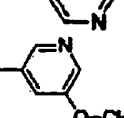
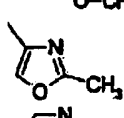
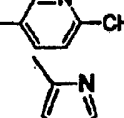
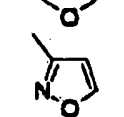
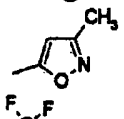
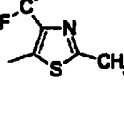
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1112		
1113		
1114		
1115		
1116		
1117		
1118		
1119		
1120		
1121		
1122		
1123		
1124		
1125		
1126		
1127		
1128		
1129		
1130		

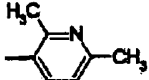
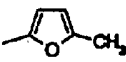
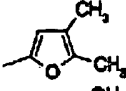
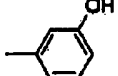
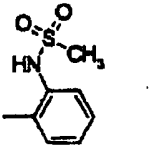
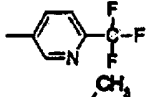
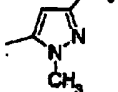
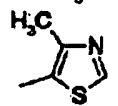
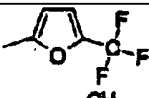
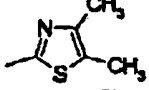
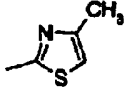
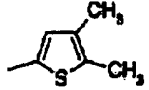
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1131		
1132		
1133		
1134		

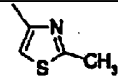
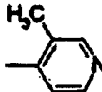
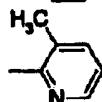
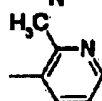
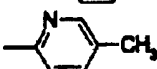
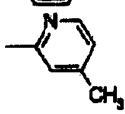
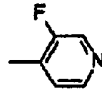
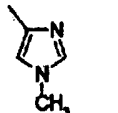
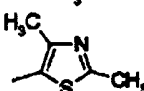
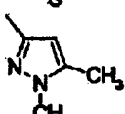
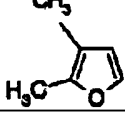
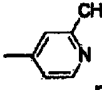
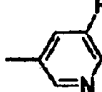
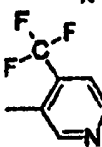
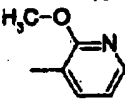


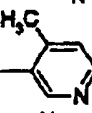
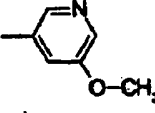
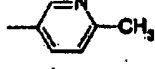
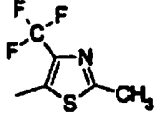
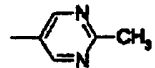
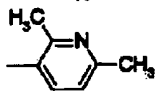
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1135		
1136		
1137		
1138		
1139		
1140		
1141		
1142		
1143		

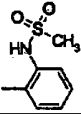
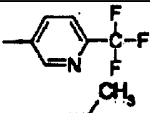
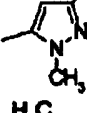
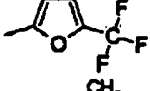
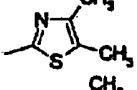
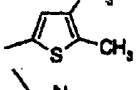
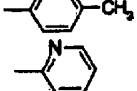
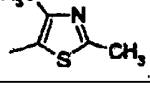
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1144		
1145		
1146		
1147		
1148		
1149		
1150		
1151		
1152		
1153		
1154		
1155		
1156		
1157		
1158		
1159		
1160		
1161		

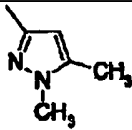
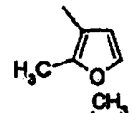
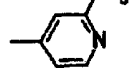
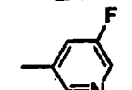
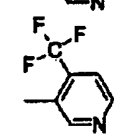
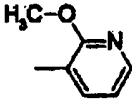
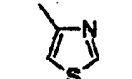
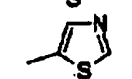
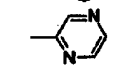
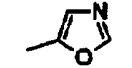
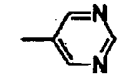
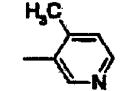
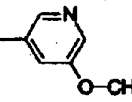
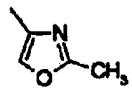
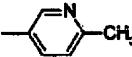
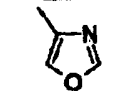
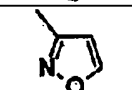
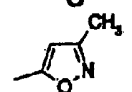
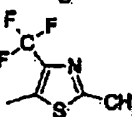
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1162		
1163		
1164		
1165		
1166		
1167		
1168		
1169		
1170		
1171		
1172		
1173		
1174		
1175		
1176		
1177		
1178		
1179		
1180		

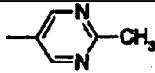
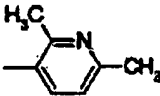
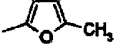
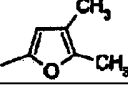
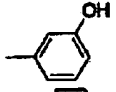
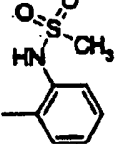
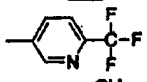
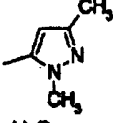
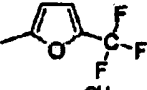
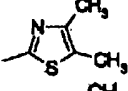
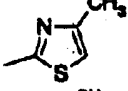
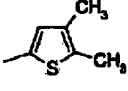
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1181		
1182		
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1183		
1184		
1185		
1186		
1187		
1188		
1189		
1190		
1191		
1192		
1193		
1194		
1195		
1196		
1197		
1198		
1199		
1200		

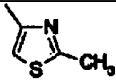
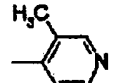
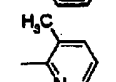
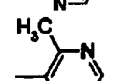
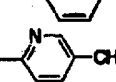
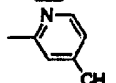
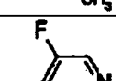
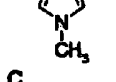
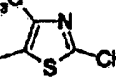
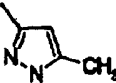
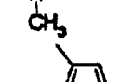
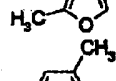
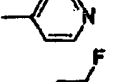
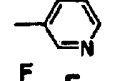
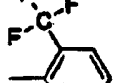
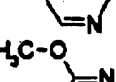
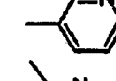
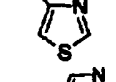
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1201		
1202		
1203		
1204		
1205		
1206		
1207		
1208		
1209		
1210		
1211		
1212		
1213		
1214		
1215		
1216		
1217		
1218		

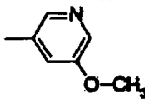
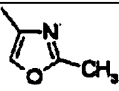
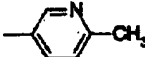
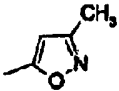
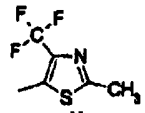
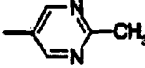
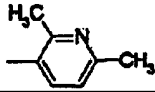
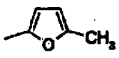
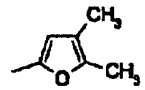
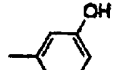
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1219		
1220		
1221		
1222		
1223		
1224		
1225		
1226		
1227		
1228		
1229		
1230		
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1231		
1232		
1233		
1234		
1235		
1236		
1237		
1238		
1239		

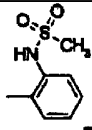
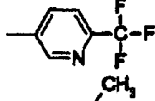
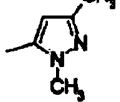
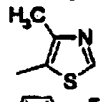
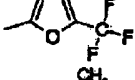
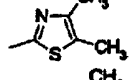
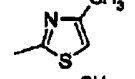
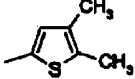
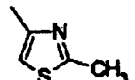
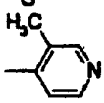
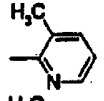
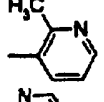
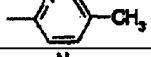
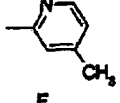
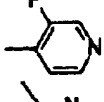
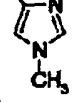
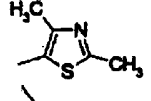
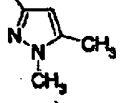
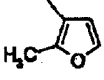
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1240		
1241		
1242		
1243		
1244		
1245		
1246		
1247		
1248		
1249		
1250		
1251		
1252		
1253		
1254		
1255		
1256		
1257		

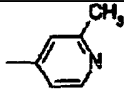
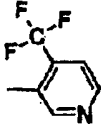
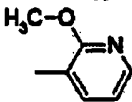
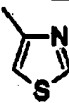
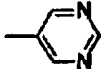
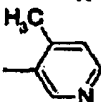
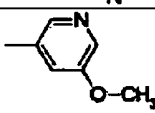
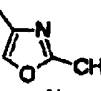
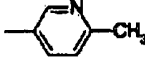
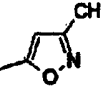
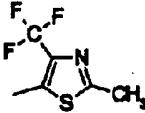
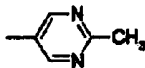
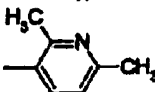
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1258		
1259		
1260		
1261		
1262		
1263		
1264		
1265		
1266		
1267		
1268		
1269		
1270		
1271		
1272		
1273		
1274		
1275		
1276		

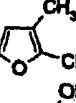
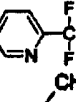
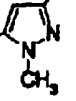
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1277		
1278		
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1279		
1280		
1281		
1282		
1283		
1284		
1285		
1286		
1287		
1288		
1289		
1290		
1291		
1292		
1293		
1294		
1295		
1296		

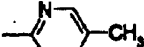
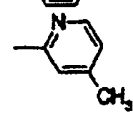
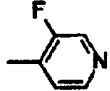
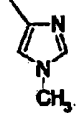
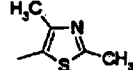
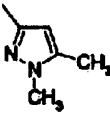
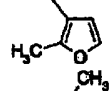
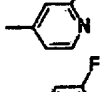
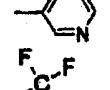
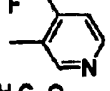
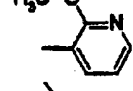
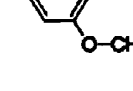
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1297		
1298		
1299		
1300		
1301		
1302		
1303		
1304		
1305		
1306		
1307		
1308		
1309		
1310		
1311		
1312		
1313		
1314		
1315		

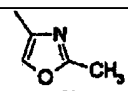
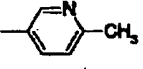
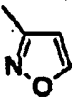
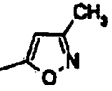
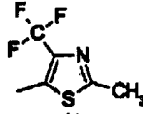
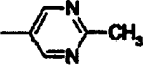
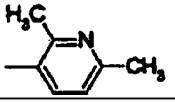
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1316		
1317		
1318		
1319		
1320		
1321		
1322		
1323		
1324		
1325		
1326		
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1327		
1328		
1329		
1330		
1331		
1332		
1333		
1334		
1335		
1336		

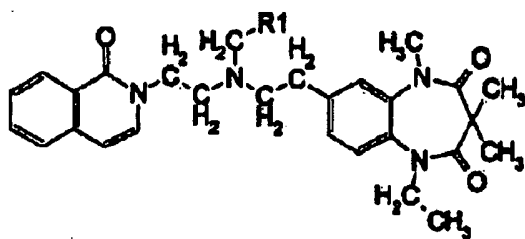
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1337		
1338		
1339		
1340		
1341		
1342		
1343		
1344		
1345		
1346		
1347		
1348		
1349		
1350		
1351		
1352		
1353		
1354		
1355		

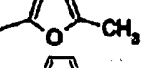
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1356		
1357		
1358		
1359		
1360		
1361		
1362		
1363		
1364		
1365		
1366		
1367		
1368		
1369		
1370		
1371		
1372		
1373		
1374		
Exemplo No.	R1	EM (M+1)

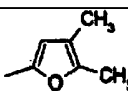
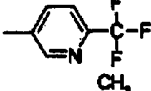
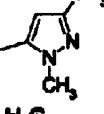
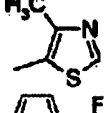
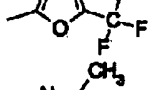
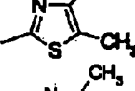
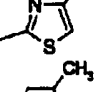
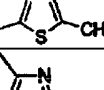
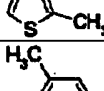
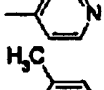
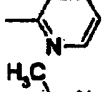
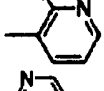
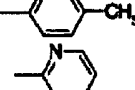
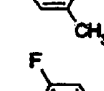
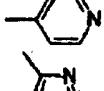
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1375		
1376		
1377		
1378		
1379		
1380		
1381		
1382		
1383		
1384		
1385		
1386		
1387		
1388		
1389		
1390		
1391		
1392		
1393		
1394		
1395		

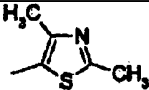
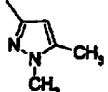
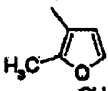
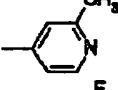
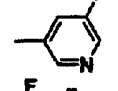
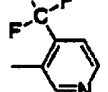
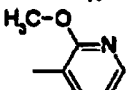
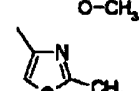
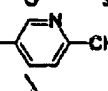
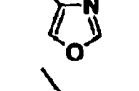
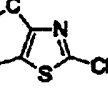
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1396		
1397		
1398		
1399		
1400		
1401		
1402		
1403		
1404		
1405		
1406		
1407		
1408		
1409		
1410		
1411		
1412		
1413		
1414		

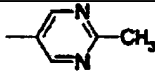
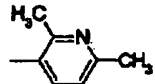
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1415		
1416		
1417		
1418		
1419		
1420		
1421		
1422		

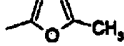
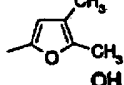
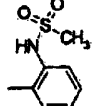
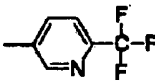
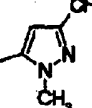
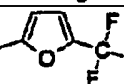
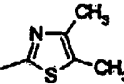
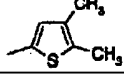


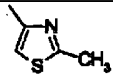
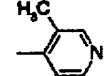
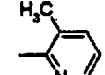
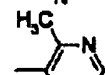
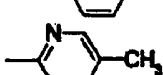
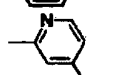
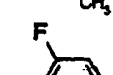
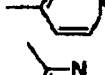
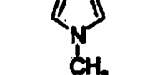
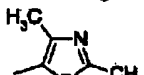
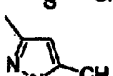
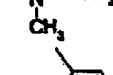
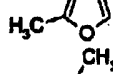
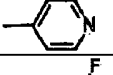
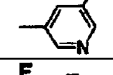
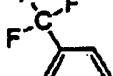
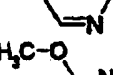
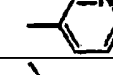
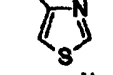
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1423		
1424		
1425		
1426		
1427		
1428		
1429		

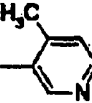
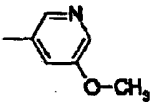
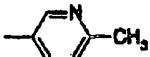
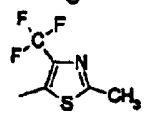
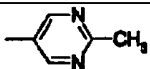
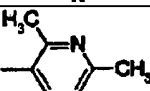
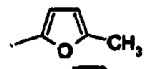
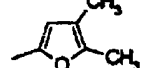
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1430		
1431		
1432		
1433		
1434		
1435		
1436		
1437		
1438		
1439		
1440		
1441		
1442		
1443		
1444		
1445		
1446		
1447		
1448		

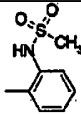
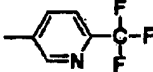
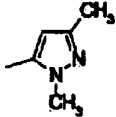
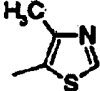
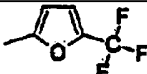
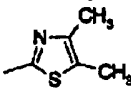
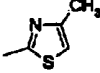
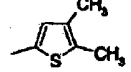
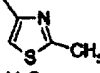
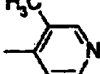
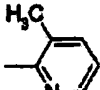
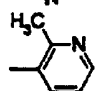
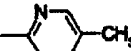
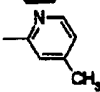
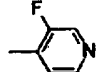
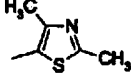
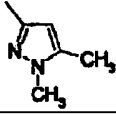
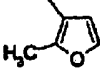
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1449		
1450		
1451		
1452		
1453		
1454		
1455		
1456		
1457		
1458		
1459		
1460		
1461		
1462		
1463		
1464		
1465		
1466		
1467		
1468		

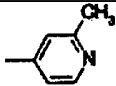
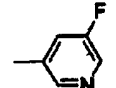
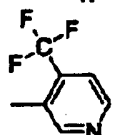
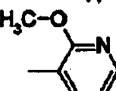
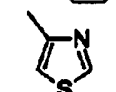
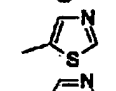
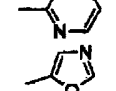
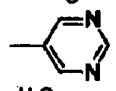
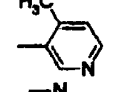
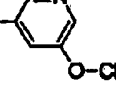
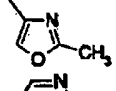
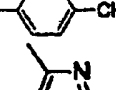
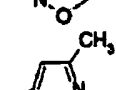
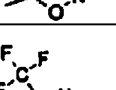
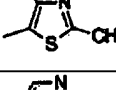
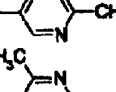
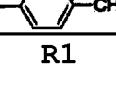
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1469		
1470		

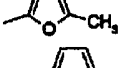
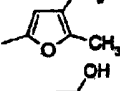
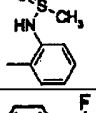
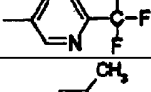
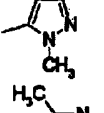
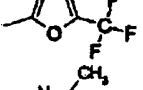
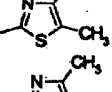
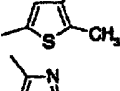
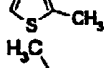
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1471		
1472		
1473		
1474		
1475		
1476		
1477		
1478		
1479		
1480		
1481		
1482		
1483		
1484		
1485		
1486		
1487		
1488		

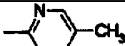
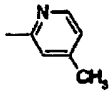
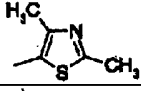
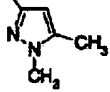
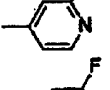
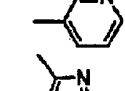
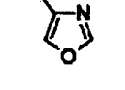
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1489		
1490		
1491		
1492		
1493		
1494		
1495		
1496		
1497		
1498		
1499		
1500		
1501		
1502		
1503		
1504		
1505		
1506		
1507		

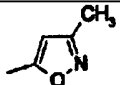
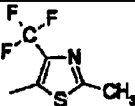
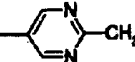
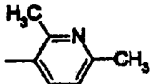
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1508		
1509		
1510		
1511		
1512		
1513		
1514		
1515		
1516		
1517		
1518		
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1519		
1520		
1521		
1522		
1523		
1524		
1525		
1526		
1527		
1528		

Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1529		
1530		
1531		
1532		
1533		
1534		
1535		
1536		
1537		
1538		
1539		
1540		
1541		
1542		
1543		
1544		
1545		
1546		
1547		

Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1548		
1549		
1550		
1551		
1552		
1553		
1554		
1555		
1556		
1557		
1558		
1559		
1560		
1561		
1562		
1563		
1564		
1565		
1566		
Exemplo No.	R1	EM (M+1)

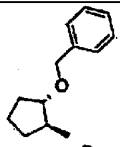
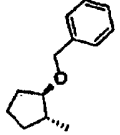
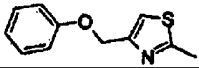
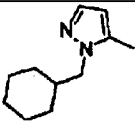
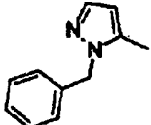
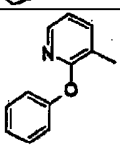
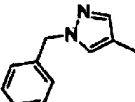
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1567		
1568		
1569		
1570		
1571		
1572		
1573		
1574		
1575		
1576		
1577		
1578		
1579		
1580		
1581		
1582		
1583		
1584		
1585		
1586		
1587		
1588		

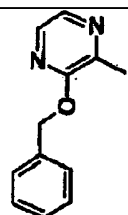
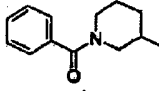
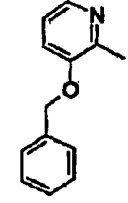
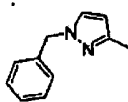
Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1589		
1590		
1591		
1592		
1593		
1594		
1595		
1596		
1597		
1598		
1599		
1600		
1601		
1602		
1603		
1604		
1605		
1606		
1607		
1608		
1609		

Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1610		
1611		
1612		
1613		
1614		

Exemplos 1615 a 1625

Os compostos que se seguem foram obtidos da mesma maneira que nos exemplos anteriores, utilizando materiais iniciais apropriados.

Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1615		460
1616		450
1617		465
1618		438
1619		432
1620		445
1621		432

Exemplo No.	R1	EM (M+1)
1622		460
1623		483
1624		459
1625		432

Ensaio farmacológico 1

(1) Produção de linhas de células de OHC-K1 que expressam Kv1.5 humana

As linhas de células de OHC-K1, que expressam de forma estável os canais de Kv1.5 humana, foram preparadas da maneira que se segue.

Clonou-se ADNc de FKv1.5 humana, de comprimento completo, a partir de uma biblioteca de ADNc de coração humano (produzida pela Stratagene). A sequência de Kv1.5 humana obtida corresponde à sequência descrita em FASEB J. 5, 331-337 (1991).

Inseriu-se o ADNc de Kv1.5 humana num plasmido que codifica um promotor de CMV e um marcador de resistência G418 para produzir um vector de expressão de Kv1.5. O vector de expressão de Kv1.5 humana foi transfectado em células de OHC-K1 pelo processo da lipofectamina. Após a cultura das células em meio F-12 (produzido pela Invitrogen Corp.), contendo SBF a 10 % (produzido pela Invitrogen

Corp.), durante 3 ou 4 dias, substituiu-se o meio por meio F-12 contendo SBF que incluía 1 000 µg/ml de G418 (produzido pela Invitrogen Corp.) e isolaram-se as colónias uma a uma. Quantificou-se a quantidade de expressão do canal de Kv1.5 nas colónias isoladas, ao nível do ARNm, por RCP-TI e depois quantificou-se o nível de proteína por "Western blotting". Finalmente analisou-se a corrente expressa pelo processo de registo da corrente iónica. Seleccionaram-se as linhas de células que expressam uma corrente de 200 pA ou mais por célula, como as linhas de células que expressam o canal, para a medição da actividade, pelo processo de registo da corrente iónica.

(2) Produção da linha de células de OHC que expressa GIRK1/4 humano

As linhas de células de OHC, que expressam, de forma estável, os canais de GIRK1/4 humanos, foram preparadas da maneira que se segue.

Clonou-se ADNc de GIRK1 de comprimento completo a partir de bibliotecas de ADNc derivadas de células HuH e de células HeLa. Amplificou-se o ADNc de GIRK4 de comprimento completo a partir de uma biblioteca de ADNc de coração humano (produzida pelos Clontech Laboratories, Inc.) por meio de RCP, utilizando os iniciadores sintéticos ilustrados no quadro 1 e clonaram-se no sítio da enzima de restrição Eco-RI de pCR-Blunt (produzido pela Invitrogen Corporation) ou no sítio HincII de pUC118 (produzido pela Takara Bio, Inc.).

Quadro 1

Iniciador	Sequência
hGIRK1-S	5'-ATGTCTGCACTCCGAAGAAAATTTG-3*
	SEQ ID NO: 1

HGIBK1-A 5'-TTATGTGAAGCGATCAGAGTTC-3'	SEQ ID NO: 2
hGIRK1-F2 5'-GCAGGGTACCCCTTCGTATTATGTCTGCACTCC-3'	SEQ ID NO: 3
hGIRK1-A3 5'-GGTGTCTGCCGAGATTTGA-3'	SEQ ID NO: 4
hGIRK1-A4 5'-CCGAGTGTAGGCGATCACCC-3'	SEQ ID NO: 5
hGIRK4-S 5'-ATGGCTGGCGATTCTAGGAATGCC-3'	SEQ ID NO: 6
hGIRK4-A 5'-TCTCACCGAGCCCCTGGCCTCCC-3'	SEQ ID NO: 7
hGIRK4-S2 5'-AACCAGGACATGGAGATTGG-3'	SEQ ID NO: 8
hGIRK4-2 5'-GAGAACAGAAAAGCGGACAC-3'	SEQ ID NO: 9

As sequências de ADNc de GIRK1 e GIRK4 humano obtidas correspondem a sequências conhecidas (base de dados NCBI: GIRK1 (NH_002239) e GIRK4 (NM_000890) respectivamente). As sequências de ADNc de GIRK1 e GIRK4 obtidas foram clonadas no sítio da enzima de restrição Eco-RI de pCR-Blunt (disponível na Invitrogen Corporation) ou no sítio de HincII de pUC118 (disponível na Takara Bio, Inc.). O vector de expressão de GIRK4 foi construído por inserção no sítio BamHI-XhoI do pcADN5/FRT. O vector de expressão de GIRK1 foi construído por inserção no sítio KpnI-XhoI do pcADN3.1(+) ou pCAG_neo. Transfectaram-se as células de FLP-IN-OHC (produzidas pela Invitrogen Corporation) com vectores de expressão de GIRK1 e GIRK4 humanos, utilizando Lipofectamine 2000 (produzida pela Invitrogen Corporation), de acordo com o protocolo incluído com o respectivo reagente ou utilizando um processo electrónico de indução ("Nucleofector Kit-T", produzido pela Amaxa). Primeiro fez-se a cultura das células transfectadas com o vector de expressão de GIRK4 em meio F12 contendo soro a 10 % (produzido pela Sigma) complementado com 600 µg/ml de higromicina, numa incubadora com dióxido de carbono a 5 %, a 37 °C. Depois, transfectaram-se as células que expressam GIRK4 com o vector de expressão de GIRK1 e fez-se a sua cultura em meio F12 contendo soro a 10 %, complementado com 350 µg/ml de G418 e 600 µg/ml de higromicina, numa

incubadora com dióxido de carbono a 5 %, a 37 °C, para seleccionar as linhas de células que expressam GIRK1/4. Isolaram-se as populações de células cujo crescimento foi observado, passadas cerca de 2 semanas, utilizando anéis de clonagem e as colónias isoladas obtidas proliferaram. Extraiu-se o ARN das colónias simples e sintetizou-se ADNc de hélice única por meio de um estojo de síntese de ADNc (produzido pela Invitrogen Corporation) e quantificou-se a quantidade de expressão, ao nível do ARNm, por meio de uma RCP em tempo real (Applied Biosystems, Ltd.). Finalmente analisou-se a corrente expressa pelo processo de registo da corrente iónica descrito a seguir. Seleccionaram-se as linhas de células que expressam uma corrente de 500 pA ou mais por célula, como as linhas de células que expressam o canal, para a medição da actividade, pelo processo de registo da corrente iónica.

(3) Medição da corrente do canal de iões do canal pelo processo de registo da corrente iónica (linha de células de OHC-K1 que expressam Kv1.5 humano)

Fez-se uma experiência utilizando uma instalação de registo da corrente iónica à temperatura ambiente (20 a 26 °C). Montou-se uma câmara de perfusão com um diâmetro de 20 mm (velocidade de fluxo cerca de 5 ml/min) no prato de um microscópio de fase de contraste invertida (produzido pela Nikon Corporation), colocado numa mesa isolada de vibração. Colocou-se na câmara de perfusão, onde se fez a cultura das células que expressam Kv1.5 humano uma lamela (diâmetro de 15 mm, produzida pela Matsunami Glass Ind., Ltd.), revestida com poli-L-lisina (produzida pela Sigma).

Aplicaram-se impulsos de estimulação da despolarização e registou-se a corrente iónica utilizando um amplificador

de registo da corrente iónica (EPC-7 ou EPC-7 PLUS, produzido pela HEKA) e um computador pessoal (fabricado pela IHM Corp.) onde se instalaram programas informáticos para a aquisição de dados e para a análise da corrente de iões do canal (PULSE 8.77, produzido pela HEKA). Mediu-se a corrente numa configuração de célula inteira da técnica de registo da corrente iónica. Colocou-se cuidadosamente a ponta (resistência: 2 a 4 MΩ) de uma pipeta de vidro de silicato de boro (produzida pela Sutter Instrument Co.) na membrana da célula, utilizando um micromanipulador mecânico tridimensional (produzida pela Shoshin EM Corporation). Uma sucção ligeira resultou na formação de um grande selo (a resistência da pipeta aumentou para mais de 1 GΩ). Em seguida aplicou-se uma forte sucção para partir a membrana da célula. Corrigiu-se a corrente capacitiva derivada da membrana da célula utilizando um amplificador de registo da corrente iónica. Em seguida, mediu-se e corrigiu-se a resistência em série (R_s) entre a pipeta e o interior da célula.

A seguir mostra-se a composição da solução extracelular utilizada. Salvo indicação em contrário, obtiveram-se estes componentes da Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

NaCl	140 mM,
KCl	40 mM,
CaCl ₂	1,8 mM,
MgCl ₂	1 mM,
NaH ₂ PO ₄	0,33 mM,
HEPES	5 mM
Glicose	5,5 mM (pH = 7,4)

Preparou-se cada um dos compostos do ensaio como uma solução concentrada 1000 vezes, que se dissolveu em DMSO e depois diluiu-se na solução extracelular.

A seguir mostra-se a composição da solução interna do eléctrodo utilizada. Salvo indicação em contrário, obtiveram-se estes componentes na Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

KOH	100 mM,
KCl	40 mM,
Ácido aspártico	70 mM,
MgCl ₂	1 mM,
MgATP	5 mM,
K ₂ fosfato de creatinina	5 mM,
HEPES	5 mM
EGTA	5 mM (pH = 7,2)

(4) Medição da corrente de iões do canal pelo processo de registo da corrente iónica (linha de células de OHC-K1 que expressam GIRK1/4 humano)

Fez-se uma experiência utilizando uma instalação de registo da corrente iónica à temperatura ambiente (20 a 26 °C). Montou-se uma câmara de perfusão com um diâmetro de 20 mm (velocidade de fluxo de cerca de 5 ml/min) no prato de um microscópio de fase de contraste invertida (produzido pela Nikon Corporation), colocado numa mesa isolada de vibração. Colocou-se na câmara de perfusão, onde se fez a cultura das células que expressam Kv1.5 humano uma lamela (diâmetro de 15 mm, produzida pela Matsunami Glass Ind., Ltd.), revestida com poli-L-lisina (produzida pela Sigma) em que se fez a cultura de células que expressam GIRK1/4 humano.

Aplicaram-se impulsos de estimulação da hiperpolarização e registou-se a corrente iónica utilizando um amplificador de registo da corrente iónica (EPC-7 ou EPC-7 PLUS, fabricado pela HEKA) e um computador pessoal (fabricado pela IBM Corp.) onde se instalaram programas informáticos para a aquisição de dados e para a análise da corrente de iões do canal (PULSE 8.77, fabricado pela HEKA). Mediu-se a corrente numa configuração de célula inteira da técnica de registo da corrente iónica. Colocou-se cuidadosamente a ponta (resistência: 2 a 4 MΩ) de uma pipeta de vidro de silicato de boro (produzida pela Sutter Instrument Co.) na membrana da célula, utilizando um micromanipulador mecânico tridimensional (produzido pela Shoshin EM Corporation). Uma sucção ligeira resultou na formação de um grande selo (a resistência da pipeta aumentou para mais de 1 GΩ). Em seguida, aplicou-se uma forte sucção para partir a membrana da célula. Corrigiu-se a corrente capacitiva derivada da membrana da célula utilizando um amplificador de registo da corrente iónica. Em seguida, mediu-se e corrigiu-se a resistência em série (R_s) entre a pipeta e o interior da célula.

A seguir mostra-se a composição da solução extracelular utilizada. Salvo indicação em contrário, obtiveram-se estes componentes na Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

NaCl	140 mM,
KCl	4 mM,
CaCl ₂	1,8 mM,
MgCl ₂	1 mM,
NaH ₂ PO ₄	0,33 mM,
HEPES	5 mM
Glicose	5,5 mM (pH = 7,4)

Preparou-se cada um dos compostos do ensaio como uma solução concentrada 1000 vezes, que se dissolveu em DMSO e depois diluiu-se na solução extracelular.

A seguir mostra-se a composição da solução interna do eléctrodo utilizada. Salvo indicação em contrário, obtiveram-se estes componentes na Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

KOH	100 mM,
KCl	40 mM,
Ácido aspártico	70 mM,
MgCl ₂	1 mM,
MgATP	5 mM,
K ₂ fosfato de creatinina	5 mM,
HEPES	5 mM
EGTA	5 mM (pH = 7,2)

(5) Medição da corrente de Kv1.5 humano

Ao mesmo tempo que se mantinha o potencial da membrana em -80 mV, aplicaram-se impulsos de despolarização (-80 mV durante 0,05 segundos →.. +40 mV durante 0,2 segundos →.. -40 mV durante 0,2 segundos →..80 mV durante 0,05 segundos) a uma frequência de estimulação de 1 Hz para medir a corrente do canal de Kv1.5. Mais especificamente, em primeiro lugar, ao mesmo tempo que se fazia a perfusão de uma solução extracelular contendo DMSO a 0,1 % e se mantinha o potencial da membrana em -80 mV, aplicaram-se impulsos de despolarização. A corrente obtida durante a aplicação dos impulsos foi registada como uma corrente na ausência dos compostos do ensaio. Em seguida, ao mesmo tempo que se fazia a perfusão de uma solução extracelular contendo 0,1 μ M de um composto de ensaio e se mantinha o potencial da membrana em -80 mV, aplicaram-se impulsos de

despolarização. Depois do efeito inibidor do composto de ensaio ter sido estabilizado, registou-se a corrente. Repetiu-se o mesmo processo utilizando uma solução extracelular contendo 1 μM do composto de ensaio e depois utilizando uma solução extracelular contendo 10 μM do composto de ensaio. Registou-se a corrente obtida utilizando a solução contendo o composto do ensaio, para cada uma das concentrações.

Analísaram-se os dados utilizando a corrente do fim da etapa registada durante a estimulação de despolarização de +40 mV. A "corrente do fim da etapa" refere-se à corrente média que se registou durante um período de 195 a 199 milissegundos, desde o início da estimulação da despolarização de +40 mV.

Utilizando a corrente do fim da etapa, na presença do composto de ensaio e a corrente do fim da etapa na ausência do composto de ensaio, calculou-se a corrente relativa na solução contendo o composto do ensaio, para cada uma das concentrações, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Corrente relativa} = \frac{\text{(corrente do fim da etapa na presença do composto de ensaio)}}{\text{corrente do fim da etapa na ausência do composto de ensaio)}$$

(6) Medição da corrente de GIRK1/4 humano

Enquanto se mantinha o potencial da membrana em -80 mV, aplicaram-se impulsos de hiperpolarização (-80 mV durante 0,05 segundos → -120 mV durante 0,2 segundos → -60 mV durante 0,05 segundos) a uma frequência de estimulação de 1 Hz para medir a corrente do canal de

GIRK1/4. Mais especificamente, em primeiro lugar, ao mesmo tempo que se fazia a perfusão de uma solução extracelular contendo DMSO a 0,1 % e se mantinha o potencial da membrana em -80 mV, aplicaram-se impulsos de hiperpolarização. A corrente obtida durante a aplicação dos impulsos foi registada como a corrente na ausência dos compostos do ensaio. Em seguida, ao mesmo tempo que se fazia a perfusão de uma solução extracelular contendo 0,1 μ M de um composto de ensaio e se mantinha o potencial da membrana em -80 mV, aplicaram-se impulsos de hiperpolarização. Depois do efeito inibidor do composto de ensaio ter sido estabilizado, registou-se a corrente. Repetiu-se o mesmo processo utilizando uma solução extracelular contendo 1 μ M do composto de ensaio e depois utilizando uma solução extracelular contendo 10 pM do composto do ensaio. Registou-se a corrente obtida utilizando a solução contendo o composto do ensaio, para cada uma das concentrações.

Analísaram-se os dados utilizando a corrente final da etapa registada durante a estimulação de despolarização de -120 mV. A "corrente do fim da etapa" refere-se à corrente média que se registou durante um período de 195 a 199 milissegundos, desde o início da estimulação de despolarização de -120 mV.

Utilizando a corrente do fim da etapa, na presença do composto de ensaio e a corrente do fim da etapa na ausência do composto de ensaio, calculou-se a corrente relativa na solução contendo o composto do ensaio, para cada uma das concentrações, de acordo com a seguinte fórmula:

Corrente relativa =

(corrente do fim da etapa na presença do composto de
ensaio)/(corrente do fim da etapa na ausência do composto
de ensaio)

(7) Cálculo da actividade de inibição da corrente iónica do canal de Kv1.5 e da corrente do canal de GIRK1/4

Calculou-se a concentração para a inibição de 50 % da corrente do canal de Kv1.5 ou da corrente do canal de GIRK1/4 (valor de CI_{50}), de acordo com a equação de regressão não linear que se segue: corrente relativa = $1/(1+[Concentração\ do\ composto]/CI_{50})^{nH}$ em que nH representa o coeficiente de Hill.

O quadro 2 mostra o resultado dos ensaios

Quadro 2

Composto de ensaio	IC ₅₀ de KV1.5 (µM)
Composto do exemplo 10	0,62
Composto do exemplo 15	0,81
Composto do exemplo 16	0,51
Composto do exemplo 18	0,60
Composto do exemplo 35	0,94
Composto do exemplo 41	6,30
Composto do exemplo 42	1,70
Composto do exemplo 43	0,32
Composto do exemplo 48	0,30
Composto do exemplo 104	1,4
Composto do exemplo 317	0,63
Composto do exemplo 318	2,9
Composto do exemplo 330	0,86

LISTA DE SEQUÊNCIAS

<110> OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

<120> COMPOSTO E COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA CONTENDO AZOTO

<130> P10-88

<150> US 61/235 973

<151> 21-08-2009

<150>US 61/235 981

<151> 21-08-2009

<150>US 61/235 983

<151> 21-08-2009

<150>US 61/359 686

<151> 29-06-2010

<160> 9

<170> PatentIn versão 3.4

<210> 1

<211> 25

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> iniciador

<400> 1

atgtctgcac tccgaaggaa atttg 25

<210> 2

<211> 22

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> iniciador

<400> 2

ttatgtgaag cgatcagagt tc 22

<210> 3

<211> 33

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> iniciador

<400> 3

gcagggtacc ccttcgtatt atgtctgcac tcc 33

<210> 4

<211> 19

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> iniciador

<400> 4

gggtgtctgcc gagatttga 19

<210> 5

<211> 20

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> iniciador

<400> 5

ccgagtgtag gcgatcaccc 20

<210> 6

<211> 24

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> iniciador

<400> 6

atggctggcg attctaggaa tgcc 24

<210> 7

<211> 23

<212>

ADN

<213> Artificial

<220>

<223> iniciador

<400> 7

tctcacccgag cccctggcct ccc 23

<210> 8

<211> 20

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> iniciador

<400> 8

aaccaggaca tggagattgg 20

<210> 9

<211> 20

<212> ADN

<213> Artificial

<220>

<223> iniciador

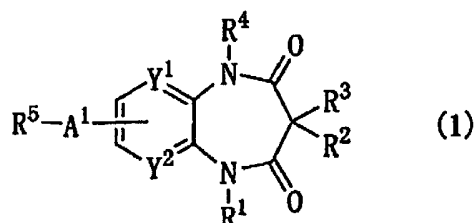
<400> 9

gagaacagga aagcggacac 20

Lisboa, 12 de Junho de 2014.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto de diazepina, representado pela fórmula geral (1)



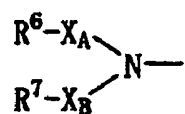
ou um seu sal, aceitável sob o ponto de vista farmacêutico,

caracterizado pelo facto de R^1 , R^2 , R^3 e R^4 representarem, cada um, independentemente hidrogénio, alquilo C_{1-6} , (ciclo-alquilo C_{3-8})-(alcoxi C_{1-6})-alquilo- C_{1-6} ;

R^2 e R^3 poderem ligar-se para formar alquileno C_{1-6} ;
 A^1 representar alquileno C_{1-6} eventualmente substituído com um ou mais hidroxilos;

Y^1 e Y^2 representarem, cada um, independentemente $-N=$ ou $-CH=$;

R^5 representar um grupo representado por



em que R^6 e R^7 representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou alquilo C_{1-6} , ciclo-alquilo C_{3-8} , arilo ou um grupo heterocíclico, cada um dos quais está eventualmente substituído;

R^6 e R^7 poderem ligar-se para formar um anel em conjunto com o grupo vizinho $-X_A-N-X_B-$;

X_A e X_B representarem, cada um, independentemente, uma ligação, alquileno, alcenileno, $-CO-$, $-SO_2-$ ou $-CONH-$, em que cada uma das cadeias de alcileno e alcenileno podem eventualmente conter um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em $-S-$, $-C(=S)-$, $-SO_2-$, $-CO-$, $-O-$, $-NH-$, $-CONH-$ e $-SO_2NH-$ e o átomo de hidrogénio (H) ligado ao átomo de azoto (N) em X_A e X_B está eventualmente substituído por um substituinte seleccionado no grupo que consiste em alquilo C_{1-6} , fenil-alquilo C_{1-6} e fenilo.

2. Composto de diazepina ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de R^6 e R^7 representarem, cada um, independentemente, hidrogénio, alquilo C_{1-6} , ciclo-alquilo C_{3-8} , arilo ou um grupo heterocíclico, cada um dos quais está eventualmente substituído e X_A e X_B representarem, cada um, independentemente, uma ligação, alquileno C_{1-6} , alcenileno C_{2-6} , $-CO-$, $-SO_2-$, (alquileno C_{1-6})- SO_2- , (alquileno C_{1-6})- $CO-$, (alquileno C_{2-6})- $CO-$, (alquileno C_{1-6})- $CO-N$ -(alquil C_{1-6})-alquileno C_{1-6} , $-N$ -(alquil C_{1-6})-alquileno C_{1-6} , $-CO-N$ -(alquil C_{1-6})-alquileno C_{1-6} , $-O$ -alquileno C_{1-6} , $-N$ -(fenil-(alquil C_{1-6})-alquileno C_{1-6} , $-CO$ -(alquileno C_{1-6})- $CO-$, $-CO-NH$ -alquileno C_{1-6} , (alquileno C_{1-6})- N -(alquil C_{1-6})-alquileno C_{1-6} , (alquileno C_{1-6})- N -(alquil C_{1-6})-alquileno $-C_{1-6}-O-$, (alquileno C_{1-6})- NH -alquileno C_{1-6} , (alquileno $-C_{1-6}$)- SO_2-NH -alquileno C_{1-6} , $-N$ -(alquil C_{1-6})- CO -alquileno C_{1-6} , $-N$ -(alquil C_{1-6})-alquileno- C_{1-6})- $CO-$, $-N$ -(alquil C_1)-(alquileno C_{1-6})- N -(alquil C_{1-6})-alquileno C_{1-6} , $-N$ -(fenil)-(alquileno C_{1-6})- $CO-$, $-N$ -(fenil)-(alquileno C_{1-6})- $CO-$, $-NH-CO-$, $-NH-CO$ -alquileno C_{1-6} , $-NH$ -alquileno C_{1-6} , $-O$ -(alquileno C_{1-6})- $CO-N$ -(alquil C_{1-6})-alquileno C_{1-6} , $-O$ -(alquileno C_{1-6})-

CO-, -NH-(alquieleno C₁₋₆)-CO-N(alquil C₁₋₆)-alquilenos C₁₋₆, -S-(alquilenos C₁₋₆)-CO-N(alquil C₁₋₆)-alquilenos C₁₋₆, -SO₂-N(alquil C₁₋₆)-alquilenos C₁₋₆, -SO₂-NH-alquilenos C₁₋₆, (alcenilenos C₂₋₆)-CO-N(alquil C₁)-alquilenos C₁₋₆, (alquilenos C₁₋₆)-N(fenil-(alquil C₁₋₆)-alquilenos C₁₋₆)-, -N-(fenil-(alquil C₁₋₆)-alquilenos C₁₋₆), -N(fenil)-(alquilenos C₁₋₆)-CO-N(alquil C₁₋₆)-alquilenos C₁₋₆ ou -CO-(alquilenos C₁₋₆)-O-CO-(alquilenos C₁₋₆)-O-.

3. Composto de diazepina ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo facto de R⁵ e R⁷ representarem, cada um, independentemente, hidrogénio, alquilo C₁₋₆, ciclo-alquilo C₃₋₈, arilo ou grupos heterocíclicos, monocíclicos ou policíclicos, saturados ou insaturados, contendo pelo menos um heteroátomo seleccionado no grupo que consiste em oxigénio, enxofre e azoto, cada um dos quais está eventualmente substituído.
4. Composto de diazepina ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo facto de R⁶ e R⁷ representarem, cada um, independentemente, hidrogénio, alquilo C₁₋₆, ciclo-alquilo C₃₋₈, fenilo, naftilo, piperidilo, piperazinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, furilo, tienilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, triazolilo, imidazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, imidazo[2,1-b]tiazolilo, tieno[2,3-b]pirazinilo, 2,3-di-hidroimidazo[2,1-b]tiazolilo, benzo-tiazolilo, indolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, imidazo[1,5-a]piridilo, benzotienilo, benzimidazolilo, 2,3-di-hidrobenzimidazolilo, 2,3-di-hidrobenzo[b]furilo,

benzofurilo, indazolilo, furo[2,3-c]piridilo, 6,7-di-hidrofuro[2,3-c]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, 4,5-di-hidrofuro[3,2-c]piridilo, furo[2,3-b]piridilo, 6,7-di-hidrofuro[2,5-b]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, 6,7-di-hidrotieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, 4,5-di-hidrotieno[3,2-c]piridilo, tieno[2,3-b]piridilo, 6,7-di-hidrotieno[2,3-b]piridilo, benzo[1,3]dioxolilo, benzisoxazolilo, pirazolo[2,3-a]piridilo, indolizínilo, 2,3-di-hidroindolilo, isoquinolilo, 1,2-di-hidroisoquinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidro-1H-isoquinolilo, carbo-estirilo, 3,4-di-hidrocarboestirilo, quinolilo, 1,4-di-hidroquinolilo, 1,2-di-hidroquinolilo, 3,4-di-hidroquinolilo, 1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo, pirido[3,4-d]-imidazolilo, pirido[2,3-d]imidazolilo, cromanilo, 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolilo, 3,4-di-hidro-1H-isoquinolilo, 3,4-di-hidroisoquinolilo, naftiridinilo, 1,4-benzodioxanilo, cinolinilo, quinoxalinilo, 2,3-di-hidrobenz-1,4-oxazinilo, azetidínilo, 1,2,4-oxadi-azolilo e azepanilo, cada um dos quais está eventualmente substituído.

5. Composto de diazepina ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo facto de R^6 e R^7 seleccionarem-se, cada um, independentemente no grupo que consiste nos substituintes (1) a (54) que se seguem:

- (1) hidrogénio;
- (2) alquilo C_{1-6} ;
- (3) cicloalquilo C_{3-8} eventualmente substituído com um ou mais fenil-alcoxi C_{1-6} ;

(4) fenilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste nos substituintes (4-1) a (4-27) que se seguem:

(4-1) ciano;

(4-2) hidroxilo;

(4-3) halogéneo;

(4-4) alquilo C₁₋₆ eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em halogéneo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, imidazolilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo e morfolinilo;

(4-5) alcoxi C₁₋₆ eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em amino e (alquil C₁₋₆)-amino;

(4-6) piridilo;

(4-7) tienilo;

(4-8) piperazinilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(4-9) fenilo;

(4-10) pirazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(4-11) pirimidinilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(4-12) piperidilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(4-13) furilo;

(4-14) carboxi;

(4-15) (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo;

(4-16) amino eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆, alcanoóilo C₁₋₆ e (alquil C₁₋₆)-sulfonilo;

(4-17) (alquil C₁₋₆)-tio;

- (4-18) triazolilo;
- (4-19) imidazolilo;
- (4-20) pirrolidinilo eventualmente substituído com um ou mais oxo;
- (4-21) (alquil C₁₋₆)-sulfonilo;
- (4-22) (alcileno C₁₋₄)-dioxi eventualmente substituído com um ou mais halogéneos;
- (4-23) nitro;
- (4-24) oxazolilo;
- (4-25) tiazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;
- (4-26) alcanóilo C₁₋₆; e
- (4-27) morfolinilo;

(5) naftilo;

(6) furilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆ eventualmente substituído com halogéneo, carboxi, sulfo, piridiloxi, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo e fenilo;

(7) tienilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆, (alquilideno C₁₋₄)-dioxi, carboxi, halogéneo, piridilo, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-carbonilo, oxazolilo e furilo;

(8) imidazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em fenilo, alquilo C₁₋₆ e halogéneo;

(9) pirazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆ eventualmente substituído com halogéneo ou alcoxi C₁₋₆; ciclo-alquilo C₃₋₈; halogéneo; fenilo eventualmente substituído com alcoxi C₁₋₆; furilo e tienilo;

(10) oxazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆ e fenilo;

(11) isoxazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em fenilo, alquilo C₁₋₆, tienilo e furilo;

(12) tiazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆, eventualmente substituído com halogéno ou alcoxi C₁₋₆; fenilo; fenoxi e (alcanoil C₁₋₆)-amino;

(13) pirrolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆ e (alcoxi C₁₋₆-)carbonilo;

(14) triazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(15) piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste nos substituintes (15-1) a (15-14) que se seguem:

(15-1) halogéneo;

(15-2) ciano;

(15) amino eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alcanoílo C₁₋₆ e (alquil C₁₋₆-)sulfonilo;

(15-4) alquilo C₁₋₆ eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em halogéneo, alcoxi C₁₋₆, (alcanoil C₁₋₆)-oxi, ciclo-(alquilo C₃₋₈)-amino, (alquil C₁₋₆)-amino, (alcanoil C₁₆)-amino, hidroxilo e pirrolidinilo eventualmente substituídos com um ou mais hidroxilo;

(15-5) oxo;

- (15-6) hidroxilo;
- (15-7) alcoxi C₁₋₆ eventualmente substituído com um ou mais fenilos;
- (15-8) pirrolidinilo;
- (15-9) alcanoóilo C₁₋₆;
- (15-10) morfolinilo;
- (15-11) fenoxi;
- (15-12) pirazolilo;
- (15-13) tienilo; e
- (15-14) N-óxido

(16) pirimidinilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆ e fenilo;

(17) piridazinilo;

(18) pirazinilo eventualmente substituído com um ou mais fenil-alcoxi C₁₋₆;

(19) imidazo[2,1-b]tiazolilo eventualmente substituído com um ou mais halogéneos;

(20) tieno[2,3-b]pirazinilo;

(21) 2,3-di-hidroimidazo[2,1-b]tiazolilo eventualmente substituído com um ou mais fenilos;

(22) benzotiazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(23) indolilo eventualmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆ e alcanoóilo C₁₋₆ e halogéneo;

(24) imidazo[1,2-a]piridilo ou imidazo[1,5-a]piridilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(25) benzotienilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(26) benzimidazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

- (27) 2,3-di-hidrobenczo[b]furilo;
- (28) benzofurilo eventualmente substituído com um ou mais halogéneos;
- (29) indazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;
- (30) furo[2,3-c]piridilo ou 6,7-di-hidrofuro[2,3-c]piridilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆ eventualmente substituídos com alcoxi C₁₋₆;
- (31) furo[3,2-c]piridilo ou 4,5-di-hidrofuro[3,2-c]piridilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo, alquilo C₁₋₆ eventualmente substituído com halogéneo ou alcoxi C₁₋₆, halogéneo, furilo, piridilo e fenilo cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em amino e alcoxi C₁₋₆;
- (32) tieno[2,3-c]piridilo ou 6,7-di-hidrotieno[2,3-c]piridilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆ ;
- (33) tieno[3,2-c]piridilo ou 4,5-di-hidrofuro[3,2-c]piridilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆;
- (34) tieno[2,3-b]piridilo;
- (35) benzo[1,3]dioxolilo eventualmente substituído com um ou mais halogéneos;
- (36) benzisoxazolilo;
- (37) pirazol[2,3-b]piridilo;

- (38) indolizínilo;
- (39) 2,3-di-hidroindolilo eventualmente substituídos com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo, alquilo C₁₋₆ e alcanoílo C₁₋₆;
- (40) isoquinolilo ou 1,2-di-hidroisoquinolilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆, halogéneo e oxo;
- (41) 1,2,3,4-tetra-hidroisoquinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos;
- (42) quinolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em amino eventualmente substituído com um ou dois alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ e oxo;
- (43) 1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆, piridil-alquil C₁₋₆, aralquilo, alcoxi C₁₋₆ e oxo;
- (44) 1,2-di-hidroquinolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em amino eventualmente substituído com um ou dois alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ e oxo;
- (45) cromanilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;
- (46) 5,6,7,8-tetra-hidroisoquinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos;
- (47) 3,4-di-hidroisoquinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos;
- (48) naftiridinilo;
- (49) 1,4-benzodioxanilo;
- (50) cinolinilo;
- (51) quinoxalinilo;

(52) 2,3-di-hidrobenz-1,4-oxazinilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆ e fenilo;

(53) 2,3-di-hidro-1H-benzo-[d]-imidazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆ e oxo; e

(54) piperidilo eventualmente substituído com um ou mais aril-carbonilos;

6. Composto de diazepina ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo facto de R⁶ e R⁷ representarem, cada um, independentemente, (1), (4a), (6a), (7a), (8a), (9a), (10a), (11a), (12a), (15a), (16a), (17), (18), (23a), (24a), (24b), (26), (29), (30a), (30b), (31a), (31b), (32a), (32b), (33a), (33b), (35), (40a), (40b), (42a), (43a), (44a) e (53):

(1) hidrogénio;

(4a) fenilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste nos substituintes (4-1), (4-2), (4-4), (4a-5), (4-10), (4a-16), (4-18), (4-19), (4-23), (4-26) e (4-27) que se seguem:

(4-1) ciano;

(4-2) hidroxilo;

(4-4) alquilo C₁₋₆ eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em halogéneo, hidroxilo, 2-oxo-1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo, alcoxi C₁₋₆, imidazolilo e morfolinilo;

(4a-5) alcoxi C₁₋₆;
(4-10) pirazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;
(4a-16) amino eventualmente substituído com um ou mais (alquil C₁₋₆)-sulfonilo;
(4-18) triazolilo
(4-19) imidazolilo;
(4-23) nitro;
(4-26) alcanóilo C₁₋₆; e
(4-27) morfolinilo;

(6a) furilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆; eventualmente substituído com halogéneo;

(7a) tienilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(8a) imidazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(9a) pirazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆; eventualmente substituído com alcoxi C₁₋₆;

(10a) oxazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(11a) isoxazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(12a) tiazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆; eventualmente substituído com halogéneo;

(15a) piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste nos substituintes (15-1) a (15-5), (15a-7), (15-9), (15-11), (15-12) e (15-14) que se seguem:

- (15-1) halogéneo;
- (15-2) ciano;
- (15-3) amino eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alcanoílo C₁₋₆ e (alquil C₁₋₆)-sulfonilo;
- (15-4) alquilo C₁₋₆ eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em halogéneo, alcoxi C₁₋₆, (alcanoi C₁₋₆)-oxi, ciclo-(alquil C₁₋₆)-amino, (alquil C₁₋₆)-amino, (alcanoi C₁₋₆)-amino, hidroxilo e pirrolidinilo eventualmente substituídos com um ou mais hidroxilo;
- (15-5) oxo;
- (15a-7) alcoxi C₁₋₆;
- (15-9) alcanoílo C₁₋₆;
- (15-11) fenoxi;
- (15-12) pirazolilo; e
- (15-14) N-óxido;

- (16a) pirimidinilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;
- (17) piridazinilo;
- (18) pirazinilo eventualmente substituído com um ou mais fenilo, alcoxi C₁₋₆;
- (23a) indolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;
- (24a) imidazo[1,2-a]piridilo;
- (24b) imidazo[1,5-a]piridilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;
- (26) benzimidazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;
- (29) indazolilo eventualmente substituído com um ou mais alquilo C₁₋₆;

(30a) furo[2,3-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆;

(30b) 6,7-di-hidrofuro[2,3-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆;

(31a) furo[3,2-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆;

(31b) 4,5-di-hidrofuro[3,2-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆ eventualmente substituídos com halogéneo ou alcoxi C₁₋₆;

(32a) tieno[2,3-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆;

(32b) 6,7-di-hidrotieno[2,3-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em grupos oxo e alquilo C₁₋₆;

(33a) tieno[3,2-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆;

(33b) 4,5-di-hidrotieno[3,2-c]piridilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆;

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

(40a) isoquinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos;

(40b) 1,2-di-hidroisoquinolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo e alquilo C₁₋₆;

(42a) quinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos;

(43a) 1,2,3,4-tetra-hidroquinolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em aralalquilo (por exemplo, fenil-alquilo C₁₋₆, etc.), piridil-alquilo C₁₋₆ e oxo;

(44a) 1,2-di-hidroquinolilo eventualmente substituído com um ou mais oxos; e

(53) 2,3-di-hidrobenzo-[d]-imidazolilo eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em alquilo C₁₋₆ e oxo;

7. Composto de diazepina ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com a reivindicação 6, caracterizado pelo facto de R⁶ e R⁷ representarem, cada um, independentemente, fenilo, piridilo, pirazolilo, indolilo, 4,5-di-hidrofuro[3,2-c]piridilo e 1,2-di-hidroisoquinolilo, cada um dos quais está eventualmente substituído com um ou dois substituintes seleccionados no grupo que consiste em oxo, alquilo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆ e (alquil C₁₋₆)-sulfonilamino.

8. Composto de diazepina ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com a reivindicação 7, caracterizado pelo facto de se seleccionar no grupo que consiste nos compostos que se seguem:

1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(piridin-4-ilmetil)-amino}propil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepine-2,4-diona,

1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(piridin-4-ilmetil)-amino}etil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona,

1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-amino}etil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona,

1-etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(1,4-metilpiridin-3-ilmetil)amino]etil}-1-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona,

1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)etil]amino}-metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona,

N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-4-metil-N-(2-piridin-3-iletel)benzamida,

N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-N-(2-piridin-3-iletel)benzeno-sulfonamida,

7-{[N-benzil-N-(2-piridin-3-iletel)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona,

N-(2-{[(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)(2-piridin-3-iletel)amino]metil}fenil)metano-sulfonamida,

7-{[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]-

metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b]-
 [1,4]diazepino-2,4-diona,
 1-etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-
 (2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-
 amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b]-
 [1,4]diazepino-2,4-diona,
 1-etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-
 (7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-
 amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenzo[b]-
 [1,4]diazepino-2,4-diona
 N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-
 hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-2-(1-metil-
 1H-indol-3-il)-N-(2-piridin-3-iletal)acetamida.

9. Composto de diazepina, de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo facto de se seleccionar no grupo que consiste nos compostos que se seguem: di-cloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(3-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(piridin-4-ilmetil)-amino}propil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona, di-cloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(piridin-4-ilmetil)amino}etil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona, di-cloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-(2-{N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}etil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona, di-cloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-{2-[N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(1,4-metilpiridin-3-ilmetil)amino]etil}-1-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona, di-cloridrato de 1-etil-3,3,5-trimetil-7-({N-(2-metilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(1-oxo-1H-isoquinolin-2-il)etil]amino}metil)-1,5-di-hidrobenzo[b][1,4]diazepino-2,4-diona, cloridrato de N-(1-etil-3,3,5-

trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b]-[1,4]diazepin-7-ilmetil)-4-metil-N-(2-piridin-3-il-etil)benzamida, N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-il-metil)-N-(2-piridin-3-iletal)benzeno-sulfonamida, cloridrato de 7-{[N-benzil-N-(2-piridin-3-iletal)-amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo-[b][1,4]diazepino-2,4-diona, dicloridrato de N-(2-{[(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)(2-piridin-3-iletal)-amino]metil}fenil)metano-sulfonamida, 7-{[N-[2-(2,7-dimetil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]-N-(2,5-dimetil-2H-pirazol-3-ilmetil)amino]metil}-1-etil-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona, 1-etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(2-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}-metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]-diazepino-2,4-diona, 1-etil-7-({N-(2-metoximetilpiridin-3-ilmetil)-N-[2-(7-metil-4-oxo-4H-furo[3,2-c]piridin-5-il)etil]amino}metil)-3,3,5-trimetil-1,5-di-hidrobenczo[b][1,4]diazepino-2,4-diona e cloridrato de N-(1-etil-3,3,5-trimetil-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-7-ilmetil)-2-(1-metil-1H-indol-3-il)-N-(2-piridin-3-iletal)acetamida.

10. Composto de diazepina ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo facto de Y^1 e Y^2 representarem, cada um -CH=.
11. Composição farmacêutica caracterizada pelo facto de compreender um composto de diazepina ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo

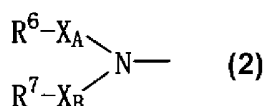
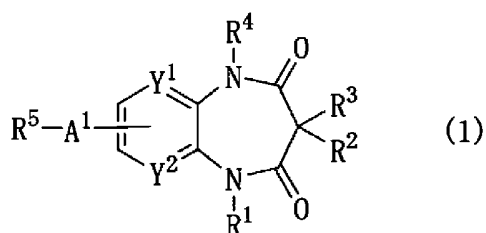
com as reivindicações 1 a 10 e um veículo aceitável sob o ponto de vista farmacológico.

12. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 11, caracterizada pelo facto de se utilizar na prevenção e/ou no tratamento de arritmia.
13. Composto de diazepina ou um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 10, caracterizado pelo facto de se utilizar na prevenção e/ou no tratamento de arritmia.
14. Utilização de um composto de diazepina ou de um seu sal aceitável sob o ponto de vista farmacêutico, de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo facto de se destinar à produção de uma composição farmacêutica.

Lisboa, 12 de Junho de 2014.

RESUMO

COMPOSTOS CONTENDO AZOTO E AS RESPECTIVAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, PARA O TRATAMENTO DE FIBRILHAÇÃO AURICULAR



A presente invenção tem por objecto um novo composto de diazepina que bloqueia, com potência, a corrente de I_{Kur} ou o canal de Kv1.5 e mais selectivamente do que outros canais de K^+ . A presente invenção tem por objecto um novo composto de diazepina re-

presentado pela fórmula geral (1) ou um seu sal, em que R^1 , R^2 , R^3 e R^4 representam, cada um, independentemente hidrogénio, alquilo inferior, ciclo-alquilo inferior ou (alcoxi inferior)-alquilo inferior; R^2 e R^3 podem estar ligados para formar um alquileno inferior; A^1 representa alquileno inferior eventualmente substituído com um ou mais substituintes seleccionados no grupo que consiste em hidroxilo e oxo; Y^1 e Y^2 representam, cada um, independentemente, $-N=$ ou $-CH=$; e R^5 representa um grupo representado por (2) em que R^6 e R^7 representam, cada um, independentemente, hidrogénio ou um grupo orgânico; R^6 e R^7 podem estar ligados para formar um anel em conjunto com o grupo vizinho $-X_A-N-X_B-$; X_A e X_B representam, cada um, independentemente, uma ligação, alquileno inferior, etc.