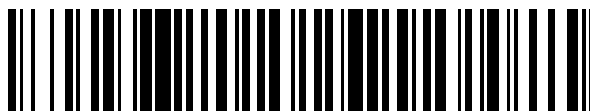


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 552 016**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/553 (2006.01)
A61K 31/554 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2012 E 12746320 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.09.2015 EP 2742039**

54 Título: **Compuestos para el tratamiento y profilaxis de la enfermedad del virus sincicial respiratorio**

30 Prioridad:

11.08.2011 WO PCT/CN2011/078258
10.07.2012 WO PCT/CN2012/078439

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.11.2015

73 Titular/es:

F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH

72 Inventor/es:

CHEN, LI;
FENG, LICHUN;
FENG, SONG;
GAO, LU;
GUO, TAO;
HUANG, MENGWEI;
LIANG, CHUNGEN;
LIU, YONGFU;
WANG, LISHA;
WONG, JASON CHRISTOPHER;
WU, JIM ZHEN;
WU, XIHAN;
YUN, HONGYING y
ZHENG, XIUFANG

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 552 016 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

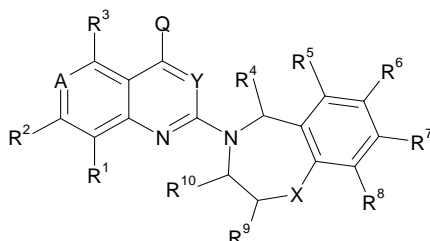
DESCRIPCIÓN

Compuestos para el tratamiento y profilaxis de la enfermedad del virus sincicial respiratorio

- 5 La invención se refiere a compuestos que son inhibidores del virus sincicial respiratorio (RSV) y que son útiles para el tratamiento o profilaxis de la enfermedad RSV.

La invención se refiere en particular a (i) un compuesto de la fórmula (I)

10



(I)

15 en la que:

R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

20 R⁵ es hidrógeno o halógeno;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, carboxi, morfolinilo o 4-(alquil C₀₋₆)piperazin-1-ilo;

R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, (alquil C₁₋₆)sulfonilo, fenoxi o hidroxilo(CH₂)₂₋₆-O-;

R⁸ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C₁₋₆;

25 R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ u =O;

R¹⁰ es hidrógeno u =O, con la condición de que R⁹ y R¹⁰ no sean =O simultáneamente;

A es nitrógeno o -C-R¹¹, dicho R¹¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, alcoxi C₁₋₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, piridinilo, (alcoxi C₁₋₆)(CH₂)₁₋₆-O-, difluorometoxi, ciano, nitro, amino, vinilo, acetileno, aminocarbonilo, hidroxilo(CH₂)₂₋₆-O-, (alquil C₁₋₆)sulfonilo, (alquil C₁₋₆)sulfonilo, hidroxilo(CH₂)₁₋₆, alquilo C₁₋₆ deuterado, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)carbonilo, hidroxilo, difluorometilo, -CH(hidroxilo)alquilo C₁₋₆ o (alquil C₁₋₆)sulfonilo;

30 X es -CH₂-, -O-, -NH-, -CF₂-, -C(alquil C₁₋₆)(OH)-, -S-, -C(=O)-, -C(=NO-alquilo C₀₋₆)-, -S(=O)-, -S(O₂)- o -S(=O)-(NH)-;

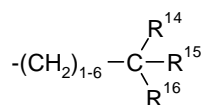
Y es -CH- o nitrógeno;

35 Q es hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆, sin sustituir o sustituido una o dos veces por amino o hidroxilo, con la condición de que los dos sustituyentes no estén unidos al mismo carbono; amino(CH₂)₂₋₆aminosulfonilo; 2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il(CH₂)₁₋₆; carboxi(CH₂)₁₋₆; fenilsulfonilo; piperidin-4-il-carbonilo; 1H-pirazol-3-ilo; pirrolidin-3-iloxi; piperidin-4-iloxi; amino(CH₂)₂₋₆-O-; o NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo(CH₂)₂₋₆;

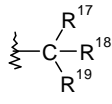
y el otro es:

40 {1-[amino(CH₂)₀₋₆]-3,3-difluorciclobutil}(CH₂)₁₋₆; guanidino-(CH₂)₂₋₆; (S-(alquil C₁₋₆)sulfonimidoil)(CH₂)₂₋₆; 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-8-ilo; {3-[amino(CH₂)₀₋₆]tetrahidrofuran-3-il}(CH₂)₁₋₆; 3-aminometil-1,1-dioxidotietan-3-ilmetilo; 3-amino-1,1-dioxidotietan-3-ilmetilo; 3-(aminometil)tietan-3-ilmetilo; (1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etilo; (alquil C₀₋₆)-(oxetanil)N(CH₂)₂₋₆; 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo; amino-(CH₂)₂₋₆-O-(CH₂)₂₋₆; amino(CH₂)₂₋₁₀; amino(CH₂)₁₋₆difluorometil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆difluorometildifluorometil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆fluorometil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆oxetanil(CH₂)₀₋₆; amino(CH₂)₀₋₆oxetanil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₂₋₆sulfanil(CH₂)₂₋₆; amino(CH₂)₂₋₆sulfonil(CH₂)₂₋₆; amino(CH₂)₀₋₆carbonil-(CH₂)₀₋₆; aminocicloalquil(CH₂)₀₋₆; 2-aminodihidrooxazol-4-il-(CH₂)₁₋₆; 2-aminodihidrooxazol-5-il(CH₂)₁₋₆; (2-amino-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)metilo; aminofenilo; 4-amino-tetrahidropiran-4-il(CH₂)₁₋₆; azetidindin-2-il(CH₂)₁₋₆; azetidindin-3-il(CH₂)₀₋₆; azetidindin-carbonilo; (alcoxi C₁₋₆)(CH₂)₂₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-(CH₂)₂₋₆amino(CH₂)₂₋₆; alquilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)amino-(CH₂)₂₋₆; (alquil C₁₋₆)aminocarbonil(CH₂)₀₋₆; (alquil C₁₋₆)amino-oxetanil(CH₂)₁₋₆; (alquil C₁₋₆)carbonilo; (alquil C₁₋₆)carbonil-amino(CH₂)₂₋₆; (alquil C₁₋₆)carbonilamino(CH₂)₁₋₆oxetanil(CH₂)₀₋₆; (alquil C₁₋₆)sulfinil(CH₂)₂₋₆; (alquil C₁₋₆)sulfonilo; carboxi-(CH₂)₁₋₆; ciano(CH₂)₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)amino(CH₂)₂₋₆; di(alquil C₁₋₆)aminocarbonilo; difluorometil(CH₂)₁₋₆amino(CH₂)₂₋₆; hidrógeno; hidroxilo(CH₂)₂₋₁₀; hidroxilo(CH₂)₂₋₆amino(CH₂)₂₋₆; hidroxilo(CH₂)₁₋₆carbonilo; hidroxilo(CH₂)₀₋₆oxetanil(CH₂)₁₋₆; hidroxilo-(CH₂)₁₋₆oxetanil(CH₂)₀₋₆; hidroxilocicloalquilo; isoxazolilo; morfolin-2-il(CH₂)₁₋₆; morfolin-4-il(CH₂)₂₋₆; oxetanil(CH₂)₀₋₆; N-oxetanilpirrolidin-3-ilo; oxo-pirrolidinilcarbonilo; fenilaminocarbonilo; fenil(CH₂)₀₋₆aminooxetanil(CH₂)₁₋₆; fenilcarbonilo; piperazinil(CH₂)₂₋₆; piperidin-1-il(CH₂)₂₋₆; piperidin-2-il(CH₂)₁₋₆; piperidin-3-il(CH₂)₀₋₆; piperidin-4-il(CH₂)₀₋₆; piperidinilcarbonilo; pirazinilcarbonilo; pirazol-3-ilo; piridazinilcarbonilo; piridinil(CH₂)₀₋₆carbonilo; piridinilamino(CH₂)₂₋₆; pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 4 por halógeno; pirrolidin-4-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 3 por hidroxilo o alcoxi C₁₋₆; pirrolidin-2-il(CH₂)₁₋₆; pirroli-

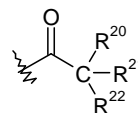
dinilcarbonilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidropirán-4-ilo; tetrazolil(CH₂)₂₋₆; trifluorometilcarbonilamino(CH₂)₁₋₆oxetanilo; trifluorometilsulfonilo;



, en el que R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxi(CH₂)₁₋₆; R¹⁵ es hidroxi, alquilo C₁₋₆, hidroxi(CH₂)₁₋₆ o amino; y R¹⁶ es alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxi(CH₂)₁₋₆, amino(CH₂)₁₋₆, aminocarboxi o car-



boxi(CH₂)₁₋₆; , en el que R¹⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxi(CH₂)₁₋₆; R¹⁸ es hidroxi(CH₂)₁₋₆ o alquilo



C₁₋₆; R¹⁹ es hidroxi(CH₂)₁₋₆, amino-(CH₂)₁₋₆, carboxi o aminocarboxi(CH₂)₀₋₆; o , en el que R²⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R²¹ es alquilo C₁₋₆; R²² es alcoxi C₁₋₆ o amino;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, azetidínilo, diazapanilo u oxopirrolidinilo; que puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por un resto elegido entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, gemdimetilo, amino, aminocarbonilo, hidroxi, oxetanilamino, (alquil C₁₋₆)-piperazinilo y amino(CH₂)₁₋₆;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, pueden formar un anillo puente o un anillo espiro elegido entre 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-ilo, 2-oxa-5,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona-5-ilo, (4aS,7aR)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-ilo, 4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrol[3,4-d][1,3]oxazol-5-ilo, 2-aza-biciclo[2.1.1]hexan-2-ilo y 3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo; que puede estar sin sustituir o sustituido por amino; y las sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

El virus sincicial respiratorio (RSV) pertenece al grupo de los *Paramyxoviridae*, subgrupo de los *Pneumoviridae*. El RSV humano es la principal causa de las infecciones agudas del tracto respiratorio superior e inferior en bebés y niños. Casi todos los niños se infectan con el RSV por lo menos una vez cuando tienen tres años. La inmunidad humana natural contra el RSV es incompleta. En los adultos normales y en los niños de más edad, la infección del RSV suele ir asociada con síntomas del tracto respiratorio superior. Los casos severos de infección del RSV conducen a menudo a bronquitis y neumonía, que requieren hospitalización. Los factores de riesgo elevado para las infecciones del tracto respiratorio inferior incluyen el parto prematuro, la enfermedad cardíaca congénita, la enfermedad pulmonar crónica y los estados patológicos que afectan al sistema inmunológico. Una infección severa en la edad juvenil puede traducirse en una respiración estenótica y asma recurrentes. Para personas de edad avanzada, el índice de mortalidad debida al RSV aumenta con la edad.

No se dispone de vacuna contra el RSV para uso humano, a pesar de los muchos intentos realizados para presentar una vacuna subunitaria y vacuna de vida atenuada. El Virazole[®], que es la ribavirina en forma de aerosol, es el único fármaco antiviral que dispone de registro sanitario para el tratamiento de la infección del RSV. Sin embargo, rara vez se emplea clínicamente, debido a su eficacia limitada y a los potenciales efectos secundarios. MedImmune (CA, EE.UU.) ha desarrollado dos anticuerpos profilácticos que son productos comerciales.

El RSV-IGIV (nombre comercial: RespiGam) es un anticuerpo policlonal concentrado que neutraliza al RSV, se administra por infusión mensual de 750 mg/kg en el hospital (Wandstrat, T.L., Ann. Pharmacother. 31(1), 83-8, enero de 1997). Posteriormente se ha reemplazado en gran escala el RSV-IGIV por el palivizumab (nombre comercial: Synagis[®]), un anticuerpo monoclonal humanizado contra la proteína de fusión (F) del RSV, que se ha aprobado en 1998 para la profilaxis en bebés de alto riesgo. Cuando se administra por vía intramuscular a razón de 15 mg/kg, una vez al mes, durante una temporada de RSV, el palivizumab ha permitido una reducción del 45 – 55% de la cuota de hospitalización causada por la infección del RSV en bebés seleccionados (Pediatrics 102(3), 531-7, septiembre de 1998; Feltes, T.F. y col., J. Pediatr. 143(4), 532-40, octubre de 2003). Lamentablemente, el palivizumab no es eficaz para el tratamiento de la infección del RSV consolidada. Se ha diseñado una versión de anticuerpo monoclonal, el motavizumab, como posible sustituto del palivizumab, pero no ha conseguido aportar beneficios adicionales con respecto al palivizumab en los recientes ensayos clínicos de fase III (Feltes, T.F. y col., Pediatr. Res. 25 de abril de 2011, Epub impresión anticipada). LA US 2002/099208 A1 Y WO 2005/061513 A1 describen también inhibidores de RSV que son estructuralmente bastante remotos de los compuestos actualmente reivindicados.

Se ha descubierto un gran número de inhibidores de RSV de molécula pequeña. Entre ellos son muy pocos los que han llegado a los ensayos clínicos de fase I o II. La empresa Arrow Therapeutics (ahora dentro de AstraZeneca, UK) completó un ensayo de cinco años de la fase II de un inhibidor RSV-604 de la proteína del nucleocápside (N) en pacientes trasplantados con células germinales en febrero de 2010 (www.clinicaltrials.gov), pero no ha publicado los resultados finales. La mayoría de las moléculas pequeñas restantes han quedado en suspenso por varias razones.

La terapia RNAi contra el RSV ha sido objeto de un estudio concienzudo. El ALN-RSV01 (Alnylam Pharmaceuticals, MA, USA) es un siRNA dirigido contra el gen RSV. Un pulverizador nasal administrado durante dos días antes y

durante tres días después de la inoculación con el RSV disminuye la cuota de infecciones entre voluntarios adultos (DeVincenzo J. y col., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 107(19), 8800-5, 11 de mayo de 2010). En otro ensayo de fase II con pacientes trasplantados de pulmón, infectados de modo natural, se obtienen resultados que no son ensayos clínicos en una población similar de pacientes con el fármaco ALN-RSV01 (www.clinicaltrials.gov).

5 Por consiguiente existe una demanda urgen de un tratamiento seguro y eficaz contra la enfermedad del RSV.

Ahora se ha encontrado que los compuestos de la presente invención pertenecen a un nuevo grupo químico de inhibidores del RSV para el tratamiento o la profilaxis de la infección del RSV. Los compuestos de la invención son, pues, útiles para el tratamiento o la profilaxis de la enfermedad del RSV.

10 Tal como se emplea aquí, el término “alquilo C₀₋₆” solo o en combinación significa un enlace químico o hidrógeno o un resto alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, tert-butilo y similares. Los grupos “alquilo C₀₋₆” preferidos son un enlace químico, hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo o tert-butilo.

15 Tal como se emplea aquí, el término “alquilo C₁₋₆” solo o en combinación significa un resto alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, tert-butilo y similares. Los grupos “alquilo C₁₋₆” preferidos son el metilo, etilo, isopropilo o tert-butilo.

20 Tal como se emplea aquí, el término “alquilo C₂₋₆” solo o en combinación significa un resto alquilo saturado, de cadena lineal o ramificada, que contiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4, por ejemplo etilo, propilo, isopropilo, 1-butilo, 2-butilo, tert-butilo y similares. Los grupos “alquilo C₂₋₆” preferidos son el etilo, isopropilo o tert-butilo.

Tal como se emplea aquí, el término “-(CH₂)₀₋₆” significa un enlace químico, hidrógeno o una cadena alquilo lineal saturada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, el término significa con preferencia hidrógeno o -(CH₂)₁₋₄.

30 Tal como se emplea aquí, el término “-(CH₂)₁₋₆” significa una cadena alquilo lineal saturada que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 1 a 4 átomos de carbono.

Tal como se emplea aquí, el término “-(CH₂)₂₋₆” significa una cadena alquilo lineal saturada que tiene de 2 a 6 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4 átomos de carbono.

35 Tal como se emplea aquí, el término “-(CH₂)₂₋₁₀” significa una cadena alquilo lineal saturada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, con preferencia de 2 a 4 átomos de carbono.

40 El término “cicloalquilo”, solo o en combinación, indica un anillo carbonado saturado, que tiene de 3 a 7 átomos de carbono, con preferencia de 3 a 6 átomos de carbono, por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares. Los grupos cicloalquilo preferidos son el ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

45 El término “alcoxi C₁₋₆” solo o en combinación significa un grupo (alquil C₁₋₆)-O-, en el que “alquilo C₁₋₆” tiene el significado definido antes; por ejemplo el metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, i-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi y similares. Los grupos alcoxi C₁₋₆ preferidos son el metoxi y el etoxi y con mayor preferencia el metoxi.

50 El término “alcoxi C₂₋₆” solo o en combinación significa un grupo (alquil C₂₋₆)-O-, en el que “alquilo C₂₋₆” tiene el significado definido antes; por ejemplo etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, i-butoxi, 2-butoxi, t-butoxi y similares. Un grupo alcoxi C₁₋₆ preferido es el etoxi.

El término “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo. Halógeno es con preferencia flúor o cloro.

El término “hidroxi” solo o en combinación significa el grupo -OH.

55 El término “carbonilo” solo o en combinación significa el grupo -C(O)-.

El término “carboxi” solo o en combinación significa el grupo -COOH.

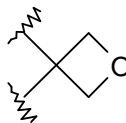
El término “amino”, solo o en combinación, significa un grupo amino primario (-NH₂), secundario (-NH-) o terciario



60 El término “sulfonilo” solo o en combinación significa el grupo -S(O)₂-.

El término “(alquil C₁₋₆)sulfanilo” solo o en combinación significa el grupo -S-alquilo C₁₋₆.

El término “(alquil C₁₋₆)sulfínilo” solo o en combinación significa el grupo -S(O)-alquilo C₁₋₆.



El término “oxetanilo” solo o en combinación significa el grupo

Los compuestos de la fórmula I no incluyen a aquellos, cuyo átomo de carbono híbrido sp³ está disustituido por dos átomos de nitrógeno, o un átomo de nitrógeno y un átomo de oxígeno simultáneamente. Los compuestos según la presente invención pueden existir en forma de sales farmacéuticamente aceptables. El término “sal farmacéuticamente aceptable” significa las sales convencionales de adición de ácido o las sales de adición de base, que conservan la eficacia y las propiedades biológicas de los compuestos de la fórmula (I) y se forman a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos o de las bases orgánicas o inorgánicas, adecuados y no tóxicos. Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido yodhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido sulfámico, el ácido fosfórico y el ácido nítrico y las derivadas de ácidos orgánicos, por ejemplo del ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico y similares. Las sales de adición de base incluyen las derivadas de hidróxidos amónico, potásico, sódico y amónico cuaternario, por ejemplo del hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico para obtener la sal es una técnica que los químicos farmacéuticos conocen perfectamente porque permite obtener una mejor estabilidad física y química, carácter higroscópico, fluidez y solubilidad de los compuestos. Se describe por ejemplo en Bastin, R.J. y col., Organic Process Research & Development 4, 427-435, 2000; o en Ansel, H. y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6ª edición, 1995, en las páginas 196 y 1456-1457. Son preferidas las sales sódicas de los compuestos de la fórmula (I).

“Ésteres farmacéuticamente aceptables” significa que los compuestos de la fórmula general (I) pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para generar derivados que son capaces de convertirse de nuevo “in vivo” en los compuestos originales. Los ejemplos de tales compuestos incluyen a los derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, por ejemplo el acetato, propionato e isobutirato. Se prefieren los ésteres de metilo y etilo de los compuestos de fórmula I.

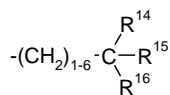
Los compuestos de la general fórmula (I) que contienen uno o varios centros quirales pueden estar presentes en forma de racematos, mezclas diastereoisoméricas e isómeros individuales ópticamente activos. Los racematos pueden separarse con arreglo a métodos ya conocidos para obtener los enantiómeros. Las sales diastereoméricas que pueden separarse con preferencia por cristalización están formadas por mezclas racémicas resultantes de la reacción con un ácido ópticamente activo, p.ej. el ácido D- o L-tartárico, ácido mandélico, ácido málico, ácido láctico o ácido alcanforsulfónico.

Otra forma de ejecución de la presente invención es (ii) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

- R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
- R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
- R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;
- R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R⁵ es hidrógeno;
- R⁶ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, morfolinilo o 4-(alquil C₀₋₆)piperazin-1-ilo;
- R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenoxi o hidroxil(CH₂)₂₋₆-O-;
- R⁸ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C₁₋₆;
- R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;
- R¹⁰ es hidrógeno;
- A es nitrógeno o -C-R¹¹, dicho R¹¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, alcoxi C₁₋₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, piridinilo, (alcoxi C₁₋₆)(CH₂)₁₋₆-O-, difluorometoxi, ciano, nitro, amino, vinilo, acetileno, aminocarbonilo, hidroxil(CH₂)₂₋₆-O-, (alquil C₁₋₆)sulfínilo, hidroxil(CH₂)₁₋₆, alquilo C₁₋₆ deuterado, carboxilo, alcocarbonilo, hidroxilo, difluorometilo, -CH(hidroxilo)alquilo C₁₋₆ o (alquil C₁₋₆)sulfanilo;
- X es S, S=O, SO₂ o S(O)NH;
- Y es -CH- o nitrógeno;
- Q es alquilo C₁₋₆, sin sustituir o sustituido una vez por amino; amino(CH₂)₂₋₆aminosulfonilo; 2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-iletilo; carboxil(CH₂)₁₋₆; fenilsulfonilo; piperidin-4-il-carbonilo; 1H-pirazol-3-ilo; pirrolidin-3-ilo; piperidin-4-ilo; amino(CH₂)₂₋₆-O-; o NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxil(CH₂)₂₋₆;

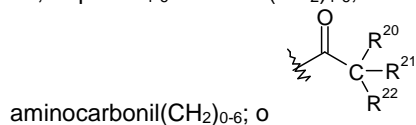
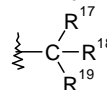
y el otro es:
 {1-[amino(CH₂)₀₋₆]-3,3-difluorociclobutil}(CH₂)₁₋₆; (S-(alquil C₁₋₆)sulfonimidoil)(CH₂)₂₋₆; {3-[amino(CH₂)₀₋₆]tetrahidrofuran-3-il}(CH₂)₁₋₆; (2-amino-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)-metilo; 3-aminometil-1,1-dioxidotietan-3-ilmetilo; 3-(aminometil)tietan-3-ilmetilo; (1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etilo; (alquil C₀₋₆)-(oxetanil)N(CH₂)₂₋₆; 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo; amino(CH₂)₂₋₆-O-(CH₂)₂₋₆; amino(CH₂)₂₋₁₀; amino(CH₂)₀₋₆-carbonil(CH₂)₀₋₆; amino(CH₂)₁₋₆difluorometil(CH₂)₁₋₆; amino-

(CH₂)₁₋₆ difluormetildifluormetil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆ fluor-metil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆ oxetanil(CH₂)₀₋₆; amino(CH₂)₀₋₆ oxetanil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₂₋₆ sulfanil(CH₂)₂₋₆; amino(CH₂)₂₋₆ sulfonil(CH₂)₂₋₆; 1-aminociclobutilmetilo; 2-aminociclohexilo; 3-aminociclohexilo; 4-aminociclohexilo; 1-aminociclohexil-metilo; 2-aminociclopentilo; 1-aminociclopropiletilo; 1-aminociclopropilmetilo; (2-amino-4,5-dihidro-oxazol-5-il)-(CH₂)₁₋₆; (2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)-(CH₂)₁₋₆; aminofenilo; 4-aminotetrahidropiran-4-il(CH₂)₁₋₆; azetidin-2-il(CH₂)₁₋₆; azetidin-3-il(CH₂)₀₋₆; azetidin-3-ilcarbonilo; (alcoxi C₁₋₆)-(CH₂)₂₋₆; (alcoxi C₁₋₆)(CH₂)₂₋₆amino(CH₂)₂₋₆; alquilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)amino(CH₂)₂₋₆; (alquil C₁₋₆)aminooxetanil(CH₂)₁₋₆; (alquil C₁₋₆)carbonilo; (alquil C₁₋₆)aminocarbonil(CH₂)₀₋₆; (alquil C₁₋₆)carbonilamino(CH₂)₂₋₆; (alquil C₁₋₆)carbonilamino-(CH₂)₁₋₆-oxetanil(CH₂)₀₋₆; (alquil C₁₋₆)sulfinil(CH₂)₂₋₆; (alquil C₁₋₆)sulfonilo; carboxi(CH₂)₁₋₆; ciano(CH₂)₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)-amino(CH₂)₂₋₆; di(alquil C₁₋₆)-aminocarbonilo; difluormetil-(CH₂)₁₋₆amino(CH₂)₂₋₆; hidrógeno; hidroxí(CH₂)₂₋₁₀; hidroxí-(CH₂)₂₋₆amino(CH₂)₂₋₆; hidroxí(CH₂)₁₋₆carbonilo; hidroxí-(CH₂)₁₋₆oxetanil(CH₂)₀₋₆; hidroxí(CH₂)₀₋₆oxetanil(CH₂)₁₋₆; 4-hidroxíciclohexilo; isoxazol-3-ilo; morfolin-2-il(CH₂)₁₋₆; morfolin-4-il(CH₂)₂₋₆; 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-8-ilo; oxetanil(CH₂)₀₋₆; N-oxetanilpirrolidin-3-ilo; oxo-pirrolidinil-carbonilo; fenilaminocarbonilo; fenil(CH₂)₀₋₆amino-oxetanil-(CH₂)₁₋₆; fenilcarbonilo; piperazinil(CH₂)₂₋₆; piperidin-1-il-(CH₂)₂₋₆; piperidin-2-il(CH₂)₁₋₆; piperidin-3-il(CH₂)₀₋₆; piperidin-4-il(CH₂)₀₋₆; piperidinilcarbonilo; pirazinilcarbonilo; pirazol-3-ilo; piridazinilcarbonilo; piridinil-(CH₂)₀₋₆-carbonilo; piridinilamino(CH₂)₂₋₆; pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 4 por halógeno; pirrolidin-4-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 3 por hidroxí o alcoxi C₁₋₆; pirrolidin-2-il(CH₂)₁₋₆; pirrolidinilcarbonilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidropiran-4-ilo; tetrazolil-(CH₂)₂₋₆; trifluormetilcarbonilamino(CH₂)₁₋₆oxetanilo; trifluormetilsulfonilo;



, en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R¹⁵ es hidroxí, alquilo C₁₋₆ o amino; y R¹⁶ es alquilo C₁₋₆,

trifluormetilo, hidroxí(CH₂)₁₋₆, amino(CH₂)₁₋₆, aminocarbonilo o carboxi(CH₂)₁₋₆; no, alquilo C₁₋₆ o hidroxí(CH₂)₁₋₆; R¹⁸ es hidroxí(CH₂)₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; R¹⁹ es hidroxí(CH₂)₁₋₆, amino(CH₂)₁₋₆, carboxi o



aminocarbonil(CH₂)₀₋₆; o , en el que R²⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R²¹ es alquilo C₁₋₆; R²² es alcoxi C₁₋₆ o amino;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, azetidínulo, diazepamilo u oxopirrolidinilo; que puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por un resto elegido entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, gemdimetilo, amino, aminocarbonilo, hidroxí, oxetanilamino, (alquil C₁₋₆)-piperazinilo y amino(CH₂)₁₋₆;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, pueden formar un anillo puente o un anillo espiro elegido entre el 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-ilo, 2-oxa-5,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona-5-ilo, (4aS,7aR)-hexa-hidropirrololo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-ilo, 4,5,6,6a-tetra-hidro-3aH-pirrololo[3,4-d][1,3]oxazol-5-ilo, 2-azabíciclo-[2.1.1]hexan-2-ilo y 3-aza-bíciclo[3.1.0]hexan-3-ilo; que puede estar sin sustituir o sustituido por amino.

Otra forma de ejecución de la presente invención es (iii) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹, R² o R³ son hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno, flúor, hidroxí, metoxi, morfolinilo o 4-(propan-2-il)piperazin-1-ilo;

R⁷ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, etoxi, hidroxietoxi o fenoxi;

R⁸ es hidrógeno, flúor o metoxi;

R⁹ es hidrógeno o metilo;

R¹⁰ es hidrógeno;

A es nitrógeno o -C-R¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, ciclopropilo, metoxi, trifluormetilo, trifluormetoxi, piridiniloxi, metoxietoxi, difluormetoxi, ciano, nitro, amino, vinilo, acetileno, aminocarbonilo, hidroxietoxi, metilsulfanilo, metilsulfonilo, hidroximetilo, metilo deuterado, carboxilo, metoxicarbonilo, hidroxí, difluormetilo, metil-CH(hidroxí)- o metilsulfonilo;

X es S, S=O, SO₂ o S(O)NH;

Y es -CH- o nitrógeno;

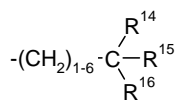
Q es 2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-iletilo; aminoetoxi; aminoetilaminosulfonilo; aminopropilo; carboxietilo; metilo; fenilsulfonilo; piperidin-4-il-carbonilo; piperidin-4-iloxi; 1H-pirazol-3-ilo; pirrolidin-3-iloxi; o

NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno, metilo o hidroxietilo;

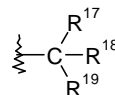
y el otro es:

aminobutilo; aminocarboniletilo; aminocarbonilmetilo; 1-aminociclobutilmetilo; 2-aminociclohexilo; 3-aminociclohexilo; 4-aminociclohexilo; 1-aminociclohexilmetilo; 2-amino-ciclopentilo; 1-aminociclopropiletilo; 1-aminociclopropilmetilo; aminodecilo; (2-amino-4,5-dihidro-oxazol-5-il)metilo; (2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)metilo; aminoetoxietilo; aminoetilo; aminoetilcarbonilo; aminoetilfluormetilmetilo; aminoetilsulfaniletilo; aminoetilsulfoniletilo; aminoheptilo;

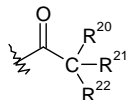
aminohexilo; aminometilcarbonilo; (1-aminometil-3,3-difluor-ciclobutil)metilo; aminometildifluormetil difluormetilmetilo; aminometildifluormetilmetilo; (2-amino-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)metilo; 3-aminometil-1,1-dioxidotietan-3-ilmetilo; aminometilfluormetiletilo; aminometilfluormetilmetilo; aminometiloxetanilo; aminometiloxetanilmetilo; 3-(aminometil)tietan-3-ilmetilo; aminononilo; aminooctilo; aminooxetaniletilo; aminooxetanilmetilo; aminopentilo; aminofenilo; aminopropilo; 4-aminotetrahidropiran-4-ilmetilo; 3-amino-tetrahidrofuran-3-ilmetilo; azetidín-3-ilo; azetidín-3-il-carbonilo; azetidín-2-ilmetilo; azetidín-3-ilmetilo; carboxietilo; carboximetilo; cianoetilo; difluormetilmetilaminoetilo; 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo; dimetilaminocarbonilo; dimetilaminoetilo; (1,1-dioxidotiomorfolín-4-il)etilo; etilo; etilamino-carbonilo; etilaminoetilo; etilaminooxetanilmetilo; etil-(oxetanil)aminoetilo; hidrógeno; 4-hidroxi-ciclohexilo; hidroxietilo; hidroxietilaminoetilo; hidroxietil-oxetanilo; hidroximetilcarbonilo; hidroximetiloxetanilmetilo; hidroxinonilo; hidroxipropi-lo; isoxazol-3-ilo; metoxietilo; metoxietilaminoetilo; metilo; metilaminocarbonilmetilo; metilaminoetilo; metilcarbonilo; metilcarbonilaminoetilo; metilcarbonilaminometiloxetanilmetilo; metilcarbonilaminopropilo; metilsulfíniletilo; 2-(S-metilsulfonimidoil)etilo; metilsulfonilo; morfolín-4-iletilo; morfolín-2-ilmetilo; 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-8-ilo; oxetanilo; oxetanilaminoetilo; oxetanilaminopropilo; oxetanilmetilo; N-oxetanilpirrolidín-3-ilo; oxo-pirrolidín-4-ilcarbonilo; fenila-minocarbonilo; fenil-carbonilo; fenilmetilaminooxetanilmetilo; piperazin-1-iletilo; piperidín-2-ilcarbonilo; piperidín-3-ilcarbonilo; piperidín-4-ilcarbonilo; piperidín-3-ilo; piperidín-3-ilo; piperidín-4-ilo; piperidín-1-iletilo; piperidín-2-ilmetilo; pirazin-2-il-carbonilo; pirazol-3-ilo; piridazin-3-ilcarbonilo; piridín-2-ilmetil-carbonilo; piridín-2-ilaminoetilo; piridín-2-ilcarbonilo; piridín-3-ilcarbonilo; pirrolidín-3-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 4 por flúor; pirrolidín-4-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 3 por hidróxi o metoxi; pirrolidín-2-ilmetilo; pirrolidín-2-ilcarbonilo; tetrahidro-furan-3-ilo; tetrahi-dropiran-4-ilo; tetrazoliletilo; trifluor-metilsulfonilo; trifluormetilcarbonilaminometiloxetanilo;



, en el que R¹⁴ es hidrógeno o metilo; R¹⁵ es hidróxi, metilo o amino; y R¹⁶ es metilo, trifluormetilo,



hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, aminocarbonilo o carboximetilo; en el que R¹⁷ es hidrógeno, metilo o hidroximetilo; R¹⁸ es hidroximetilo o metilo; R¹⁹ es hidroximetilo, aminometilo, carboxi, aminocarbonilo o



aminocarbonilmetilo; o en el que R²⁰ es hidrógeno o metilo; R²¹ es metilo o etilo; R²² es metoxi o ami-no;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, piperazinilo, piperidínulo, morfolínulo, azetidínulo, diazepamilo u oxopirrolidinilo; que puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por un resto elegido entre flúor, metilo, metoxi, gemdimetilo, amino, aminocarbonilo, hidróxi, oxetanilamino, metilpiperazinilo y aminometilo;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, pueden formar un anillo puente o un anillo espiro elegido entre el 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-ilo, 2-oxa-5,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona-5-ilo, (4aS,7aR)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-ilo, 4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrol[3,4-d][1,3]oxazol-5-ilo, 2-aza-biciclo[2.1.1]hexan-2-ilo o 3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo; que puede estar sin sustituir o sustituido por amino; y los demás sustituyentes tienen los significados definidos anteriormente en la forma de ejecución (i) o (ii).

Otra forma de ejecución de la presente invención es (iv) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno;

A es -C-R¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

X es S;

Y es -CH- o nitrógeno;

Q es NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno; y el otro es amino(CH₂)₂₋₆, amino(CH₂)₁₋₆difluormetil(CH₂)₁₋₆, amino-(CH₂)₀₋₆oxetanil(CH₂)₁₋₆ o hidrógeno;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, que puede estar sustituido una vez por amino; y los demás sustituyentes tienen los significados definidos antes en una de las formas de ejecución de (i) a (iii).

Otra forma de ejecución de la presente invención es (v) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno;

A es -C-R¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno, cloro o metilo;

Q es NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno; y el otro es aminoetilo, aminometildifluormetilmetilo, amino-metil-oxetanilmetilo, aminooxetanilmetilo o hidrógeno;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, que puede estar sustituido una vez por amino; y los demás sustituyentes tienen los significados definidos antes en la forma de ejecución (iv).

Otra forma de ejecución adicional de la presente invención es (vi) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ y R^{10} son hidrógeno;

A es $-C-R^{11}$, en el que R^{11} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , hidroxil(CH_2) $_{1-6}$, metilo deuterado o carboxilo;

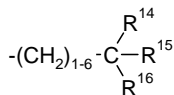
5 X es S=O;

Y es -CH- o nitrógeno;

Q es $NR^{12}R^{13}$, en el que uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno; y el otro es:

amino(CH_2) $_{2-6}$; amino(CH_2) $_{1-6}$ difluorometil(CH_2) $_{1-6}$; amino(CH_2) $_{1-6}$ fluorometil(CH_2) $_{1-6}$; amino(CH_2) $_{1-6}$ oxetanol;

10 amino(CH_2) $_{1-6}$ oxetanil-(CH_2) $_{1-6}$; aminooxetanil(CH_2) $_{1-6}$; hidroxil(CH_2) $_{2-10}$; fenil-(CH_2) $_{1-6}$ -aminooxetanil(CH_2) $_{1-6}$; pirrolidin-3-ilo sustituido en posición 4 por halógeno;



o R^{12} y R^{13} , en el que R^{14} es hidrógeno, R^{15} es hidroxil y R^{16} es hidroxil(CH_2) $_{1-6}$;

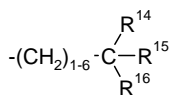
R^{12} y R^{13} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, que puede estar sustituido una o dos veces por un grupo elegido entre halógeno, amino e hidroxil; y los demás sustituyentes tienen los significados definidos antes en una de las formas de ejecución de (i) a (v).

15 Otra forma de ejecución más de la presente invención es (vii) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9$ y R^{10} son hidrógeno;

A es $-C-R^{11}$, en el que R^{11} es hidrógeno, cloro, metilo, hidroximetil, metilo deuterado o carboxilo;

20 Q es $NR^{12}R^{13}$, en el que uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno; y el otro es aminoetil; aminometildifluorometilmetil; aminometilfluorometilmetil; aminometiloxetanil; aminometil-oxetanilmetil; aminooxetanilmetil; aminopropil; hidroxilmetil; fenilmetilaminooxetanilmetil; pirrolidin-3-ilo sustituido en posición 4 por flúor;



o R^{12} y R^{13} , en el que R^{14} es hidrógeno, R^{15} es hidroxil y R^{16} es hidroximetil;

25 R^{12} y R^{13} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, que puede estar sustituido una o dos veces por un grupo elegido entre flúor, amino e hidroxil; y los demás sustituyentes tienen los significados definidos antes en la forma de ejecución (vi).

Todavía otra forma de ejecución de la presente invención es (viii) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

30 R^1, R^2 y R^3 son hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^5 es hidrógeno;

R^6 es hidrógeno, halógeno, hidroxil, alcoxi C_{1-6} , morfolinilo o 4-(propan-2-il)piperazin-1-ilo;

R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxil-(CH_2) $_{2-6}$ -O- o fenoxil;

35 R^8 es hidrógeno, halógeno o alcoxi C_{1-6} ;

R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{10} es hidrógeno;

A es nitrógeno o $-C-R^{11}$, en el que R^{11} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , trifluorometil, trifluorometoxil, piridiniloxil, (alcoxi C_{1-6})(CH_2) $_{1-6}$ -O-, difluorometoxil, nitro, cicloalquilo, ciano, amino, vinilo, acetileno, aminocarbonilo, hidroxil(CH_2) $_{2-6}$ -O-, (alquil C_{1-6})sulfanilo, (alquil C_{1-6})sulfinilo, hidroxil(CH_2) $_{1-6}$, metilo deuterado, carboxilo, (alcoxi C_{1-6})carbonilo, hidroxil, difluorometil o metil-CH(hidroxil)-;

40 X es SO_2 ;

Y es -CH- o nitrógeno;

Q es 2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-iletal; amino(CH_2) $_{2-6}$ -O-; amino(CH_2) $_{2-6}$ aminosulfonilo; alquilo C_{1-6} , sin sustituir

45 o sustituido una vez por amino; carboxil(CH_2) $_{1-6}$; fenilsulfonilo; piperidin-4-il-carbonilo; piperidin-4-iloxil; 1H-pirazol-3-ilo; pirrolidin-3-iloxil; o $NR^{12}R^{13}$, en el que uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o hidroxil(CH_2) $_{2-6}$; y el otro es {1-

[amino(CH_2) $_{0-6}$]-3,3-difluorciclobutil}(CH_2) $_{1-6}$; (S-(alquil C_{1-6})sulfonimidol)(CH_2) $_{2-6}$; 3-aminotetrahidrofuran-3-il-(CH_2) $_{1-6}$;

(2-amino-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)metil; 3-aminometil-1,1-dioxidotietan-3-ilmetil; 3-(aminometil)-tietan-3-

50 ilmetil; (1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etil; (alquil C_{0-6})-(oxetanil)N(CH_2) $_{2-6}$; 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo; amino-

(CH_2) $_{2-6}$ -O-(CH_2) $_{2-6}$; amino(CH_2) $_{2-10}$; amino(CH_2) $_{1-6}$ carbonilo; amino-carbonil(CH_2) $_{1-6}$; amino(CH_2) $_{1-6}$ difluorometil

(CH_2) $_{1-6}$; amino-(CH_2) $_{1-6}$ difluorometildifluorometil(CH_2) $_{1-6}$; amino(CH_2) $_{1-6}$ fluor-metil(CH_2) $_{1-6}$; amino(CH_2) $_{1-6}$ oxetanil

(CH_2) $_{0-6}$; amino(CH_2) $_{0-6}$ oxetanil(CH_2) $_{1-6}$; amino(CH_2) $_{2-6}$ sulfanil(CH_2) $_{2-6}$; amino(CH_2) $_{2-6}$ sulfonil(CH_2) $_{2-6}$;

1-aminociclobutilmetil; 2-aminociclohexil; 3-aminociclohexil; 4-aminociclohexil; 1-aminociclohexil-metil; 2-

55 aminociclopentil; 1-aminociclopropilmetil; 1-aminociclopropilmetil; (2-amino-4,5-dihidro-oxazol-5-il)-(CH_2) $_{1-6}$; (2-

amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)(CH_2) $_{1-6}$; aminofenil; 4-aminotetrahidropiran-4-il(CH_2) $_{1-6}$; azetidín-2-il-(CH_2) $_{1-6}$; azetidín-

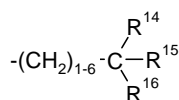
3-il(CH_2) $_{0-6}$; azetidín-3-ilcarbonilo; (alcoxi C_{1-6})-(CH_2) $_{2-6}$; (alcoxi C_{1-6})(CH_2) $_{2-6}$ amino(CH_2) $_{2-6}$; alquilo C_{1-6} ; (alquil C_{1-6})

amino(CH_2) $_{2-6}$; (alquil C_{1-6})amino-oxetanil(CH_2) $_{1-6}$; (alquil C_{1-6})carbonilo; (alquil C_{1-6})carbonil-amino(CH_2) $_{2-6}$; (alquil

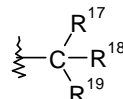
C_{1-6})carbonilamino(CH_2) $_{1-6}$ oxetanil(CH_2) $_{0-6}$; (alquil C_{1-6})sulfinil-(CH_2) $_{2-6}$; (alquil C_{1-6})sulfonilo; carboxil-(CH_2) $_{1-6}$; ciano

(CH_2) $_{1-6}$; (alquil C_{1-6})aminocarbonil(CH_2) $_{0-6}$; di-(alquil C_{1-6})-amino-(CH_2) $_{2-6}$; di(alquil C_{1-6})-aminocarbonilo; difluorme-

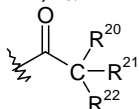
til-(CH₂)₁₋₆amino(CH₂)₂₋₆; hidrógeno; hidroxil-(CH₂)₂₋₁₀; hidroxil-(CH₂)₂₋₆amino(CH₂)₂₋₆; hidroxil-(CH₂)₁₋₆carbonilo; hidroxil-(CH₂)₁₋₆-oxetanil(CH₂)₀₋₆; 4-hidroxilciclohexilo; isoxazol-3-ilo; morfolin-2-il(CH₂)₁₋₆; morfolin-4-il(CH₂)₂₋₆; 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]-oct-8-ilo; oxetanil(CH₂)₀₋₆; N-oxetanilpirrolidin-3-ilo; oxo-pirrolidin-4-ilcarbonilo; fenilaminocarbonilo; fenil(CH₂)₁₋₆-aminooxetanil(CH₂)₁₋₆; fenilcarbonilo; piperazinil(CH₂)₂₋₆; piperidin-1-il(CH₂)₂₋₆; piperidin-2-il(CH₂)₁₋₆; piperidin-3-il(CH₂)₀₋₆; piperidin-4-il(CH₂)₀₋₆; piperidin-2-il-carbonilo; piperidin-3-ilcarbonilo; piperidin-4-ilcarbonilo; pirazin-2-ilcarbonilo; pirazol-3-ilo; piridazin-3-il-carbonilo; piridin-2-il(CH₂)₀₋₆carbonilo; piridin-3-il-(CH₂)₀₋₆carbonilo; piridin-2-ilamino(CH₂)₂₋₆; pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 4 por halógeno; pirrolidin-4-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 3 por hidroxil o alcoxi C₁₋₆; pirrolidin-2-il(CH₂)₁₋₆; pirrolidin-2-ilcarbonilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidropiran-4-ilo; tetrazolil(CH₂)₂₋₆; trifluormetil-carbonilamino(CH₂)₁₋₆-oxetanilo; trifluormetilsulfonilo;



, en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R¹⁵ es hidroxil, alquilo C₁₋₆ o amino; y R¹⁶ es alquilo C₁₋₆,



trifluormetilo, hidroxil(CH₂)₁₋₆, amino(CH₂)₁₋₆, aminocarbonilo o carboxil(CH₂)₁₋₆; en el que R¹⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxil(CH₂)₁₋₆; R¹⁸ es hidroxil(CH₂)₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; R¹⁹ es hidroxil(CH₂)₁₋₆, amino(CH₂)₁₋₆, carboxil



o aminocarbonil(CH₂)₀₋₆; o en el que R²⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R²¹ es alquilo C₁₋₆; R²² es alcoxi C₁₋₆ o amino;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, azetidino, diazepanilo u oxopirrolidinilo; que puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por un resto elegido entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, gemdimetilo, amino, aminocarbonilo, hidroxil, oxetanilamino, (alquil C₁₋₆)-piperazinilo y amino(CH₂)₁₋₆;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, pueden formar un anillo puente o un anillo espiro elegido entre 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-ilo, 2-oxa-5,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona-5-ilo, (4aS,7aR)-hexa-hidropirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-ilo, 4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrol[3,4-d][1,3]oxazol-5-ilo, 2-aza-biciclo[2.1.1]hexan-2-ilo o 3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo; que puede estar sin sustituir o sustituido por amino; y los demás sustituyentes tienen los significados definidos antes en una de las formas de ejecución de (i) a (vii).

Una forma particular de ejecución de la presente invención es (ix) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que R¹, R² y R³ son hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno, flúor, hidroxil, metoxil, morfolinilo o 4-(propan-2-il)piperazin-1-ilo;

R⁷ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxil, hidroxietoxil o fenoxil;

R⁸ es hidrógeno, flúor o metoxil;

R⁹ es hidrógeno o metilo;

R¹⁰ es hidrógeno;

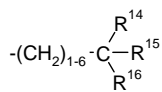
A es nitrógeno o -C-R¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxil, trifluormetilo, trifluormetoxil, piridinilo, metoxietoxil, difluormetoxil, nitro, ciclopropilo, ciano, amino, vinilo, acetileno, aminocarbonilo, hidroxietoxil, metilsulfanilo, metilsulfinilo, hidroximetilo, metilo deuterado, carboxilo, metoxicarbonilo, hidroxil, difluormetilo o metil-CH(hidroxil)-;

Y es -CH- o nitrógeno;

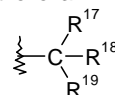
Q es 2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-iletilo; aminoetoxil; aminoetilaminosulfonilo; aminopropilo; carboxietilo; metilo; fenilsulfonilo; piperidin-4-il-carbonilo; piperidin-4-ilo; 1H-pirazol-3-ilo; pirrolidin-3-ilo; o NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno, metilo o hidroxietilo y el otro es aminobutilo; aminocarboniletilo; aminocarbonilmetilo; 1-aminociclobutilmetilo; 2-aminociclohexilo; 3-aminociclohexilo; 4-aminociclohexilo; 1-aminociclohexilmetilo; 2-aminociclopentilo; 1-aminociclopropiletilo; 1-aminociclopropil-metilo; aminodecilo; (2-amino-4,5-dihidro-oxazol-5-il)metilo;

(2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)metilo; aminoetoxietilo; aminoetilo; aminoetilcarbonilo; aminoetilfluormetilmétilo; aminoetilsulfaniletilo; aminoetilsulfoniletilo; aminoheptilo; aminohexilo; aminometilcarbonilo; (1-aminometil-3,3-difluorociclobutil)metilo; aminometildifluormetildifluormetilmétilo; aminometildifluormetilmétilo; (2-amino-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)metilo; 3-aminometil-1,1-dioxidotietan-3-il-metilo; aminometilfluormetiletilo; aminometilfluormetilmétilo; aminometiloxetanilo; aminometiloxetanilmétilo; 3-(amino-metil)tietan-3-il-metilo; aminononilo; aminoetilo; aminooxetaniletilo; aminooxetanilmétilo; aminopentilo; aminofenilo; aminopropilo; 4-aminotetrahidropiran-4-il-metilo; 3-amino-tetrahidrofuran-3-il-metilo; azetidín-3-ilo; azetidín-3-il-carbonilo; azetidín-2-il-metilo; azetidín-3-il-metilo; carboxi-etilo; carboximetilo; cianoetilo; difluormetilmetilaminoetilo; 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo; dimetilaminocarbonilo; dimetilaminoetilo; (1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etilo; etilo; etilaminocarbonilo; etilaminoetilo; etilaminooxetanilmétilo; etilo (oxetanil)aminoetilo; hidrógeno; 4-hidroxilciclohexilo; hidroxietilo; hidroxietilaminoetilo; hidroxietiloxetanilo; hidroximetilcarbonilo; hidroximetiloxetanilmétilo; hidroxinonilo; hidroxipropilo; isoxazol-3-ilo; metoxietilo; metoxietil-aminoetilo; meti-

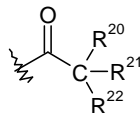
lo; metilaminocarbonilmetilo; metilaminoetilo; metilcarbonilo; metilcarbonilaminoetilo; metilcarbonil-amino-
metiloxetanilmetilo; metilcarbonilaminopropilo; metilsulfonil-etilo; 2-(S-metilsulfonimidoil)etilo; metilsulfonilo; morfolin-4-
iletilo; morfolin-2-ilmetilo; 2-oxa-6-aza-espiro-[3.4]oct-8-ilo; oxetanilo; oxetanilaminoetilo; oxetanil-aminopropilo;
oxetanilmetilo; N-oxetanilpirrolidin-3-ilo; oxo-pirrolidin-4-ilcarbonilo; fenilaminocarbonilo; fenilcarbonilo; fenilmetilami-
nooxetanilmetilo; piperazin-1-iletilo; piperidin-2-ilcarbonilo; piperidin-3-ilcarbonilo; piperidin-4-il-carbonilo; piperidina-
3-ilo; piperidina-4-ilo; piperidin-1-iletilo; piperidin-2-ilmetilo; pirazin-2-ilcarbonilo; pirazol-3-ilo; piridazin-3-ilcarbonilo;
piridin-2-ilmetil-carbonilo; piridin-2-ilaminoetilo; piridin-2-ilcarbonilo; piridin-3-ilcarbonilo; pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o
sustituido en posición 4 por flúor; pirrolidin-4-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 3 por hidroxilo o metoxi; pirrolidin-
2-ilmetilo; pirrolidin-2-ilcarbonilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidropiran-4-ilo; tetrazoliletilo; trifluorometilsulfonilo;
trifluorometilcarbonilaminometiloxetanilo;



, en el que R¹⁴ es hidrógeno o metilo; R¹⁵ es hidroxilo, metilo o amino; y R¹⁶ es metilo, trifluorometilo,



hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, aminocarbonilo o carboximetilo; en el que R¹⁷ es hidrógeno,
metilo o hidroximetilo; R¹⁸ es hidroximetilo o metilo; R¹⁹ es hidroximetilo, aminometilo, carboxi, aminocarbonilo o



aminocarbonilmetilo; o amino;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, piperazinilo,
piperidinilo, morfolinilo, azetidino, diazepamilo u oxipirrolidinilo; que puede estar sin sustituir o sustituido una
o dos veces por un resto elegido entre flúor, metilo, metoxi, gemdimetilo, amino, aminocarbonilo, hidroxilo, oxe-
tanilamino, metilpiperazinilo y aminometilo;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, pueden formar un anillo puente o un anillo espiro
elegido entre 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-ilo, 2-oxa-5,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona-5-ilo, (4aS,7aR)-
hexa-hidropirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-ilo, 4,5,6,6a-tetra-hidro-3aH-pirrol[3,4-d][1,3]oxazol-5-ilo, 2-aza-
biciclo-[2.1.1]hexan-2-ilo o 3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo; que puede estar sin sustituir o sustituido por amino;
y los demás sustituyentes tienen los significados definidos antes en la forma de ejecución (viii).

Otra forma particular de ejecución de la presente invención es (x) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéu-
ticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno;

A es -C-R¹¹, en el que R¹¹ es alquilo C₁₋₆;

X es S(O)NH;

Y es -CH-;

Q es NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno; y el otro es amino(CH₂)₂₋₆;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, que puede estar
sustituido dos veces por un grupo elegido entre amino e hidroxilo; y los demás sustituyentes tienen los signi-
ficados definidos antes en una de las formas de ejecución de (i) a (ix).

Otra forma de ejecución particular adicional de la invención es (xi) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacé-
úticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno;

A es -C-R¹¹, en el que R¹¹ es metilo;

Q es NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno; y el otro es aminoetilo;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, que puede estar
sustituido dos veces por un grupo elegido entre amino e hidroxilo; y los demás sustituyentes tienen los signi-
ficados definidos antes en la forma de ejecución (x).

Una forma de ejecución particular de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuti-
camente aceptable del mismo, elegido entre:

N-[(3-aminoxetan-3-il)metil]-2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-
amina; N-[(3-aminoxetan-3-il)metil]-2-(8-fluor-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-
amina; N-[(3-aminoxetan-3-il)metil]-2-(7-fluor-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-
amina; N-[(3-aminoxetan-3-il)metil]-2-(9-fluor-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-
amina; N-[(3-aminoxetan-3-il)metil]-2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-
4-amina; N-[(3-aminoxetan-3-il)metil]-2-(8-cloro-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-
4-amina; N-[(3-aminoxetan-3-il)metil]-2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-
amina; N-[(3-aminotetrahidrofuran-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-
amina; N-[(3-aminoxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina;

N-[(4-amino-tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-
 amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(8-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina;
 N-[(3-amino-oxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(8-metil-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina;
 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-8-il)quinolina-4-amina; N-
 5 [2-(3-amino-oxetan-3-il)etil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-
 amino-oxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(5-metil-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-
 [(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-[(3-
 amino-oxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-1,6-naftiridin-4-amina; N-[(1-amino-
 ciclo-hexil)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-(aminometil)-
 10 oxetan-3-il)metil]-2-(8-fluor-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-(ben-
 cil-amino)oxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(7-fluor-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-
 [(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(7-fluor-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-
 [(3-(aminometil)oxetan-3-il)metil]-2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-
 15 [(3-(aminometil)oxetan-3-il)metil]-2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-
 amina; N-[(3-[(2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino)metil]oxe-
 tan-3-il)metil]acetamida; N-[(3-(aminometil)oxetan-3-il)metil]-2-(8-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-
 4(5H)-il)-quinolina-4-amina; N-[(3-(aminometil)oxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(8-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-
 tiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; [3-[(2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-
 20 il]amino)metil]oxetan-3-il]metanol; (2S)-3-[(2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-
 il]-amino)propano-1,2-diol; (2R)-3-[(2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino)-
 propano-1,2-diol; N-[(1-(aminometil)-3,3-difluorciclobutil)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-
 6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-
 tiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-[(3-(aminometil)-oxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-
 1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; trans-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-
 25 metilquinolin-4-il]-ciclohexano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-
 4-il]ciclohexano-1,3-diamina; (3R)-1-[2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-4,4-
 dimetil-pirrolidin-3-ol; cis-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]ciclohexano-
 1,4-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-
 30 diamina; N-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-
 diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-fluor-propano-1,3-diamina; N-
 [(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4-amina; [4-[(3-
 aminooxetan-3-il)metil]amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il]metanol; N-[(3-amino-
 oxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-7-fluor-6-metil-quinolina-4-amina; N-[(3-
 aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-5-fluor-6-metilquinolina-4-amina;
 35 N~1~-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-2-metil-propano-1,2-diamina; 2-(1,1-
 dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(tetra-hidro-2H-piran-4-il)-quinolina-4-amina; 2-(1,1-dioxido-
 2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(piperazin-1-il)etil]-quinolina-4-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-
 1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(piperidin-4-ilmetil)-quinolina-4-amina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-
 tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]heptano-1,7-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-
 40 metil-quinolin-4-il]-N'-metiletano-1,2-diamina; N'-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-
 4-il]-N,N-dimiletetano-1,2-diamina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N,6-dimetilquinolina-4-
 amina, trifluoracetato; (3S,4S)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-pirrolidina-
 3,4-diol; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(pirrolidin-2-ilmetil)quinolina-4-amina; 1,1-
 dióxido de la 4-[4-(1,4-diazepan-1-il)-6-metilquinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-
 45 dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N'-etil-etano-1,2-diamina; 2-[(2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-
 benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino]etanol; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-
 metil-N-(piperidin-4-il)quinolina-4-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(piperidin-3-
 il)-quinolina-4-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(piperidin-2-ilmetil)quinolina-4-
 amina; 2-[(2-[(2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino)etil]amino]-etanol; N-
 50 [2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2,2,3,3-tetrafluorbutano-1,4-diamina; N-[2-
 (1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N'-(2-metoxietil)etano-1,2-diamina; 1-[2-(1,1-
 dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-3-metilpirrolidin-3-ol; N-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-
 2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-
 4(5H)-il)-6-metil-N-(oxetan-3-il)quinolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-
 55 tiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[(3R)-tetrahi-
 drofuran-3-il]-quinolina-4-amina; N-[(3-(amino-metil)oxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-
 4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-(aminometil)oxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-
 tiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-[(3-(aminometil)oxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-
 4(5H)-il)quinolina-4-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(oxetan-3-ilmetil)quinolina-
 4-amina; N-[(1-aminociclobutil)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina;
 60 N-[2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pentano-1,5-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-
 2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]hexano-1,6-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-
 benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-1,1,1-trifluormetano-sulfonamida, clorhidrato; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-
 dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piridazina-3-carboxamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-
 65 benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]benzamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-
 metilquinolin-4-il]-acetamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]piperidina

3-carboxamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piperidina-4-carboxamida; 3-[2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-1,1-di-metilurea; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(1,2-oxazol-3-il)quinolina-4-amina; N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-(~2-H_3_)metil-quinolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-[6-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; 1-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]pirrolidin-3-amina; N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]-2,2-difluor-propano-1,3-diamina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-N-[2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etil]-6-metilquinolina-4-amina; N-[2-(2-aminoetoxi)etil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina; N~1~-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metilpropano-1,2-diamina; N~1~-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-2-metilpropano-1,2-diamina; N~1~-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-propano-1,2-diamina; 1,1-dióxido de la 4-[6-metil-4-(4-metil-piperazin-1-il)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina; 1-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-2-ol; (2S)-N~1~-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]propano-1,2-diamina; (2R)-N~1~-2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]propano-1,2-diamina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-7,8-difluor-6-metilquinolina-4-amina; N-(2,2-difluoretil)-N'-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina; 3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]oxetan-3-etanol; N-[[3-(aminometil)-tietan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[[3-(amino-metil)-1,1-dioxidotietan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; trans-4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]ciclohexanol; (2S)-2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino]propan-1-ol; trans-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-4-metoxipirrolidin-3-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin+D154-4(5H)-il)-N-[trans-4-metoxipirrolidin-3-il]-6-metilquinolina-4-amina; 1,1-dióxido de la 4-[4-(4aS,7aR)-hexahidro-pirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il]-6-metilquinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina; (3R,4R)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirrolidin-3-ol; N-{2-[(2-aminoetil)sulfanil]etil}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina; 1-{1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piperidin-4-il]-metanamina; 2-[[2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-quinolin-4-il]amino]etanol; N-[2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina; 1,1-dióxido de la 4-[6-metil-4-(morfolin-4-il)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina; 3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino]propan-1-ol; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(piperidin-1-il)-etil]quinolina-4-amina; 1-amino-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-2-ol; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]glicina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-fluor-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etil-quinolin-4-il]-etano-1,2-diamina; N-[7-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[8-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2,2-dimetilpropano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N~2~-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metilpropano-1,2-diamina; N~2~-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]propano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]butano-1,4-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-nitroquinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-5-fluor-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina; 2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-5-fluor-6-metilquinolin-4-il]amino]etanol; 2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-7-fluor-6-metilquinolin-4-il]amino]etanol; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-7,8-difluor-6-metil-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N-(2-metoxietil)-6-metil-quinolina-4-amina; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piperidin-4-amina; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-1,6-naftiridin-4-il]pirrolidin-3-amina; N-[6-(difluormetil)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; 6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N-etilquinolina-4-amina; 2-[[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]etanol; N-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-(metilsulfanil)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[6-bromo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; {4-[(2-aminoetil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il]metanol; 2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propano-1,3-diol; 2,2'-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]imino]di-etanol; ácido 4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]-3-hidroxi-butanoico; 1-amino-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]-2-metilpropan-2-ol; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]quinolina-4-amina; 2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-1,6-naftiridin-4-il]amino]etanol; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-8-metilquinolin-4-il]nonano-1,9-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-8-metil-quinolin-4-

il]decano-1,10-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]octano-1,8-
 diamina; 9-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]nonan-1-ol; N-[2-(1,1-di-
 oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-8-metil-quinolin-4-il]octano-1,8-diamina; cis-4-amino-1-[2-(1,1-di-oxido-
 2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidin-3-ol; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-
 5 tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-L-alanina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-
 quinolin-4-il]-beta-alanina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]benceno-1,3-
 diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]benceno-1,4-diamina; (3S)-1-[2-
 (1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]pirrolidin-3-ol; (3R)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-di-
 hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-pirrolidin-3-ol; trans-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-
 10 tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]ciclopentano-1,2-diamina; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-
 il)-6-metilquinolin-4-il]piperidin-3-amina; 2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-N,N,6-trimetil-quinol-
 ina-4-amina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-(tri-fluormetoxi)quinolin-4-il]propano-1,3-
 diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-(trifluor-metil)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina;
 N-[6-(difluor-metoxi)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-
 15 (1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metoxi-quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-
 2,3-di-hidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-8-metilquinolin-4-il]-propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-
 benzo-tiazepin-4(5H)-il)-5-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-
 4(5H)-il)-7-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[[3-(aminometil)-oxetan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-
 benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-fluorquinolina-4-amina; N-[(3-amino-oxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-
 20 benzo-tiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4-amina; (+)-N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-[1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-
 tiazepin-4(5H)-il]quinolina-4-amina; (-)-N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-[1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-
 4(5H)-il]-quinolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-
 il)quinolina-4-amina; 2,2-difluor-N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-
 diamina; N-[6-cloro-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-diamina; N-
 25 [6-cloro-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[[3-(aminometil)oxetan-3-
 il]metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4-amina; N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]-
 metil]-6-cloro-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4-amina; N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-
 1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; 2-[[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-
 il)quinolin-4-il]-amino]etanol; trans-4-amino-1-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-
 30 pirrolidin-3-ol; (1R,5S,6S)-3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-3-azabicclo-
 [3.1.0]hexano-6-amina; trans-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-
 pirrolidin-3-ol; 1-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]pirrolidin-3-amina; trans-1-[6-
 cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-4-fluorpirrolidin-3-amina; trans-4-amino-1-[6-
 cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]pirrolidin-3-ol; trans-1-[6-cloro-2-(1-oxido-2,3-
 35 dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-4-fluor-pirrolidin-3-amina; 2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tia-
 zepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-azabicclo[2.1.1]-hexan-5-amina; 2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-
 tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; 2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-
 quinolina-4-amina; N-[2-(1-aminociclopropil)etil]-2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-
 quinolina-4-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(morfolin-2-ilmetil)quinolina-4-
 40 amina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N-metiletano-1,2-diamina; N-
 (azetidín-2-ilmetil)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-
 dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(pirrolidin-3-il)quinolina-4-amina; N-[(1-aminociclopropil)-metil]-2-(1,1-
 dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina; N-(azetidín-3-il)-6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-
 dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4-amina; 6-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-
 45 metilquinolin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro-[3.4]octan-8-amina; trans-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzo-
 tiazepin-4(5H)-il)-1,6-naftiridin-4-il]-pirrolidin-3-ol; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-
 quinolin-4-il]pirrolidin-3-amina; N-(azetidín-3-il)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-
 quinolina-4-amina; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]azetidín-3-amina; N-
 [2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-prolinamida; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-
 50 benzotiazepin-4(5H)-il)-N-(trans-4-fluorpirrolidin-3-il)-6-metilquinolina-4-amina; trans-4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-
 1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]amino]-pirrolidin-3-ol; trans-4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-
 4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]pirrolidin-3-ol; cis-4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-
 quinolin-4-il]amino]pirrolidin-3-ol; N-[trans-4-fluor-pirrolidin-3-il]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-di-hidro-1,4-benzo-tiazepin-
 4(5H)-il)quinolina-4-amina; 4-[[3-(aminopropil)-amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-
 6-ol]; 2-[[4-[[3-(aminopropil)amino]-2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-6-il]-oxi]etanol]; N-[2-
 (1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-(2-metoxietoxi)quinolin-4-il]-propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-
 dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-(piridin-2-iloxi)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; 3-[[2-(1,1-dioxido-
 2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol; 3-[[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-
 dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol; 3-[[2-(8-cloro-1,1-di-oxido-2,3-di-hidro-1,4-
 60 benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol; 3-[[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-
 tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]amino]-propano-1,2-diol; 3-[[6-metil-2-(5-metil-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzo-
 tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol; N-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-[7-(morfolin-4-il)-1,1-
 dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinolina-4-amina; N-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]-2-{1,1-dioxido-7-[4-
 (propan-2-il)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il}-6-metilquinolina-4-amina; 3-[[4-(4-aminoquinolin-2-
 65 il)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-oxi]propan-1-ol; N-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-di-oxido-
 8-fenoxi-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N~3~-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-

benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-beta-alanina-amida; 3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]butanamida; 3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]-2-metilpropanamida; N-2--[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-L-alaninaamida; N-2--[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-glicina-
5 amida; N-2--[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N-metilglicinamida; (2S)-2-amino-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-1-ol; (2R)-2-amino-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-1-ol; N-[(2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(2-amino-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)-metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinoli-
10 na-4-amina; N-[[4(R)-2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[[4(S)-2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; cis-5-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilqui-
15 nolin-4-il]-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrol-3,4-d]-[1,3]oxazol-2-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]glicinamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metilalanina-amida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]alaninaamida; 2-amino-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]butanoamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metoxi-2-metilpropanoamida; N-1--[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-beta-alaninaamida; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N-[[3-(etilamino)oxe-
20 tan-3-il]metil]-6-metilquinolina-4-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]quinolina-4-amina; N'-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-N-etil-N-(oxetan-3-il)etano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-N'-(oxetan-3-il)propano-1,3-diamina; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-N-
25 (oxetan-3-il)pirrolidin-3-amina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-N'-(oxe-
tan-3-il)etano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-N'-(piridin-2-il)etano-1,2-diamina; (4R)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-4-hidroxi-
30 piroldin-2-ona; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-5-oxopirrolidina-3-carbo-
xamida; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(1H-pirazol-3-il)-quinolina-4-amina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piridina-3-carboxamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piperidina-2-carboxamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-2-(piridin-2-il)acetamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]metanosulfonamida, trifluoracetato; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-pirazina-2-carboxamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-
35 metilquinolin-4-il]-2-hidroxi-acetamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piridina-2-carboxamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]azetidina-2-carboxamida; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-3-fenilurea; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-3-etilurea; N-[6-ciclopropil-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; 4-[(3-aminopropil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-quinolina-6-carbonitrilo; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etenil-quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etenilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quina-
40 zolina-4-amina; N-[[3-(bencil-amino)oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quina-
zolina-4-amina; 2-fluor-N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-quinazolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina; 2,2-difluor-N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[[3-(amino-metil)oxetan-3-il]-metil]-6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolin-4-il]-2-fluorpropano-1,3-diamina; N-[6-
50 metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; N-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; N-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; N-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; N-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; 2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolin-4-il]amino]etanol; 2-(2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolina-4-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolina-4-amina; N-1--[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolina-4-il]-2-metil-propano-1,2-diamina; N-[[3-(amino-oxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolina-4-amina; N-[[1-(amino-ciclobutil)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolina-4-amina; N-[[3-(amino-metil)oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinazolina-4-amina; (-)-N-[[3-(amino-metil)oxetan-3-il]-metil]-6-metil-2-[1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinazolina-4-amina; (+)-N-[[3-(amino-metil)oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-[1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinazolina-4-amina; N-4--[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-
65 quinazolina-4-il]-2-fluorbutano-1,4-diamina; N-1--[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-
quinazolina-4-il]-2-fluor-butano-1,4-diamina; N-[[3-(amino-metil)oxetan-3-il]metil]-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-

4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina; trans-4-fluor-1-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinazolin-4-il]pirrolidin-3-amina; N-(azetidín-3-il)-6-metil-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-quinazolina-4-amina; N-(2-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}amino}etil)-acetamida; N-{{3-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}amino}-metil}oxetan-3-il}metil}acetamida; N-(3-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}amino}propil)-acetamida; N-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il}acetamida; 1-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}-3-metilpirrolidin-3-amina; N-{{3-amino-oxetan-3-il}metil}-2-(9-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; 1,1-dióxido del 4-(4-{{(3-amino-oxetan-3-il)metil}-amino}-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepin-7-ol; 3-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il}amino}-2-metilpropano-1,2-diol; 4-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il}amino}butano-1,3-diol; N-{{6-metil-2-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il}etano-1,2-diamina; N-{{(3-aminooxetan-3-il)metil}-6-metil-2-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-{{3-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}amino}oxetan-3-il}metil}-2,2,2-trifluor-acetamida; N-{{3-(aminometil)oxetan-3-il}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; 2-(amino-metil)-2-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}amino}propano-1,3-diol; 4-amino-1-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}pirrolidin-2-ona; 2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-{{2-(metil-sulfinil)etil}quinolina-4-amina; N-{{2-{{2-(aminoetil)-sulfonil}etil}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-{{2-(1-imino-1-oxido-1,2,3,5-tetrahidro-4H-1lambda-4~)-4-benzotiazepin-4-il)-6-metilquinolin-4-il}etano-1,2-diamina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-{{2-(S-metil-sulfonimidol)etil}quinolina-4-amina; trans-4-amino-1-{{2-(1-imino-1-oxido-1,2,3,5-tetrahidro-4H-1lambda-4~)-4-benzo-tiazepin-4-il)-6-metilquinolin-4-il}pirrolidin-3-ol; trans-1-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}-4-fluorpirrolidin-3-amina; 1-{{2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il}pirrolidina-3-carboxamida; N-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-(metilsulfinil)-quinolin-4-il}propano-1,3-diamina; 4-{{(3-aminopropil)amino}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-6-carboxamida; 1-{{4-{{(3-aminopropil)amino}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il}etanol; 3-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}amino}propanonitrilo; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-{{2-(1H-tetrazol-5-il)etil}quinolina-4-amina; N-4-{{(2-aminoetil)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4,6-diamina; 5-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}-2-oxa-5,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona; 3-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolín-4-il}amino}-propano-1,2-diol; 3-{{6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il}amino}-propano-1,2-diol; N-{{2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolin-4-il}etano-1,2-diamina; N-{{6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il}etano-1,2-diamina; N-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolín-4-il}etano-1,2-diamina; N-{{3-(aminometil)oxetan-3-il}-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-4-amina; N-(trans-4-fluorpirrolidin-3-il)-6-metil-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-4-amina; N-(trans-4-fluor-pirrolidin-3-il)-6-metil-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-4-amina; 1-{{6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinazolin-4-il}pirrolidin-3-amina; N-(azetidín-3-il)-6-metil-2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-4-amina; (4R)-4-{{2-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}-etil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-amina; ácido 3-{{2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etilquinolin-4-il}propanoico; 3-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il}propan-1-amina; 2-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}oxi}-etanamina; 1,1-dióxido de la 4-{{6-metil-4-(pirrolidin-3-iloxi)quinolin-2-il}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina; 1,1-dióxido de la 4-{{6-metil-4-(piperidin-4-iloxi)quinolin-2-il}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina; 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dimetilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina; 2-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}(piperidin-4-il)metanona; 1,1-dióxido de la 4-{{6-metil-4-(1H-pirazol-3-il)quinolin-2-il}-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina; 1,1-dióxido de la 4-{{6-metil-4-(fenil-sulfonyl)quinolin-2-il}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina; N-(2-aminoetil)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-sulfonamida; 4-{{(3-(aminometil)oxetan-3-il}metil)amino}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxilato de metilo; ácido 4-{{(3-(aminometil)oxetan-3-il}metil)amino}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-6-carboxílico; [4-{{(3-(aminometil)oxetan-3-il}metil)amino}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il]metanol; N-{{3-(amino-metil)-oxetan-3-il}metil}-6-(~2~H_3_)metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinazolín-4-amina; ácido 4-{{(3-(amino-metil)-oxetan-3-il}metil)amino}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinazolín-6-carboxílico; ácido 4-{{(3-(aminometil)oxetan-3-il}metil)amino}-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-6-carboxílico; [4-{{(3-(aminometil)oxetan-3-il}metil)amino}-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-6-il]metanol; [4-{{(3-(aminometil)oxetan-3-il}metil)amino}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinazolín-6-il]metanol; N-{{(1-aminociclopropil)metil}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolín-4-amina y 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(pirrolidin-3-il)quinazolín-4-amina.

Otra forma de ejecución de la invención es (xii) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

- R¹ es hidrógeno o halógeno;
R² y R⁴ son hidrógeno;
R³ es hidrógeno o halógeno;
R⁵ es hidrógeno o halógeno;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆ o carboxi;
R⁷ es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)amino-carbonilo, di(alquil C₁₋₆)-aminocarbonilo o (alquil C₁₋₆)-sulfonilo;

R⁸ es hidrógeno o halógeno;

5 R⁹ es hidrógeno u =O;

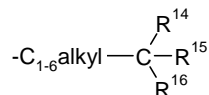
R¹⁰ es hidrógeno u =O, con la condición de que R⁹ y R¹⁰ no sean =O simultáneamente;

A es -C-R¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, trifluormetilo, trifluormetoxi, piridiniloxi, difluormetoxi o (alquil C₁₋₆)sulfonilo;

X es -CH₂-, -O-, -NH-, -CF₂-, -C(CH₃)(OH)-, C=O o -C(=N-alcoxi C₁₋₆)-;

10 Y es -CH- o nitrógeno;

Q es hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆, sustituido una o dos veces por hidroxilo con la condición de que los dos sustituyentes hidroxilo no estén unidos al mismo carbono; amino-(CH₂)₂₋₆aminosulfonilo; 2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il-etilo; o NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo(CH₂)₂₋₆ y el otro es guanidino (CH₂)₂₋₆; 3-aminometil-1,1-dioxidotietan-3-ilmetilo; 3-amino-1,1-dioxido-tietan-3-ilmetilo; 3-(aminometil)tietan-3-ilmetilo; amino-(CH₂)₂₋₆-O-(CH₂)₂₋₆; amino(CH₂)₂₋₁₀; amino(CH₂)₁₋₆carbonilo; amino(CH₂)₁₋₆difluormetil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆oxetanyl(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₂₋₆sulfonil(CH₂)₂₋₆; 3-aminociclohexilo; 4-amino-ciclohexilo; 2-amino-4,5-dihidro-oxazol-5-il(CH₂)₁₋₆; amino-oxetanyl(CH₂)₁₋₆; (alquil C₁₋₆)amino(CH₂)₂₋₆; (alquil C₁₋₆)-aminocarbonilo; di(alquil C₁₋₆)-amino(CH₂)₂₋₆; hidroxilo(CH₂)₂₋₆; piperazinil(CH₂)₂₋₆; pirrolidin-3-ilo;



20 o , en el que R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo(CH₂)₁₋₆; R¹⁵ es hidroxilo, hidroxilo(CH₂)₁₋₆ o amino; y R¹⁶ es alquilo C₁₋₆, hidroxilo(CH₂)₁₋₆ o amino(CH₂)₁₋₆;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, piperazinilo o diazepanilo; que puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por un resto elegido entre alquilo C₁₋₆, amino o hidroxilo.

25 Otra forma particular de ejecución de la invención es (xiii) un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹ es hidrógeno o cloro;

R² y R⁴ son hidrógeno;

R³ es hidrógeno o cloro;

30 R⁵ es hidrógeno o flúor;

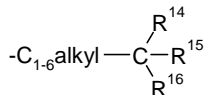
R⁶ es hidrógeno, flúor, hidroxilo, metoxi, etoxi o carboxi;

R⁷ es hidrógeno, flúor, bromo, metoxi, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo;

R⁸ es hidrógeno o cloro.

35 A es CR¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi, trifluormetilo, trifluormetoxi, piridiniloxi, difluormetoxi o metilsulfonilo;

Q es hidrógeno; cloro; hidroximetilo; hidroximetil(hidroxilo)-etilo; aminoetilaminosulfonilo; 2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-iletilo; o NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno, metilo o hidroxietilo y el otro es aminobutilo; 3-aminociclohexilo; 4-aminociclohexilo; 2-amino-4,5-dihidro-oxazol-5-ilmetilo; 3-amino-1,1-dioxidotietan-3-ilmetilo; aminoetoxietilo; aminoetilo; aminoetilsulfoniletilo; aminometilcarbonilo; aminometildifluormetilmétilo; 3-aminometil-1,1-di-oxidotietan-3-ilmetilo; 3-(aminometil)tietan-3-ilmetilo; aminometiloxetanimétilo; aminooxetanimétilo; aminopropilo; di-metilaminoetilo; etilaminocarbonilo; guanidinoetilo; hidroxilo-etilo; hidroxipropilo; metilaminoetilo; piperazin-1-iletilo; pirrolidin-3-ilo;



45 o , en el que R¹⁴ es hidrógeno, metilo o hidroximetilo; R¹⁵ es hidroxilo, hidroximetilo o amino; y R¹⁶ es metilo, hidroximetilo o aminometilo;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, piperazinilo o diazepanilo; que puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por un resto elegido entre metilo, amino y hidroxilo; y los demás sustituyentes tienen los significados definidos antes en la forma de ejecución (xii).

50 Una forma particular de ejecución de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, elegido entre:

N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[2-(2-aminoetoxi)etil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]-N'-metiletano-1,2-diamina; 1-amino-3-[[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-2-ol; 3-[[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol; 3-[[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propano-1-ol; 2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-N-[2-(piperazin-1-il)etil]quinolina-4-amina; N-1-~[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]propano-1,2-diamina; cis-N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]ciclohexano-1,4-diamina; 2-(9,9-difluor-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]-anulen-6-il)-6-metil-N-(pirrolidin-3-il)quinolina-4-amina; 2,2'-

{[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]imino}dietanol; N~1~[2-(5,5-di-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinolin-4-il]-2-metilpropano-1,2-diamina; 5,5-difluor-2-[6-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-2-benzazepina; 1-[2-(9,9-difluor-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo-
 5 [7]anulen-6-il)-6-metilquinolin-4-il]-3-etilurea; N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolina-4-amina; 5,5-difluor-2-[6-metil-4-(piperazin-1-il)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina; 2-[4-(1,4-diazepan-1-il)-6-metilquinolin-2-il]-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina; N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]-N-metiletano-1,2-di-amina; 1-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidin-3-amina; 2-[[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino]etanol; N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-
 10 metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benz-azepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina; N'-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]-N,N-dime-tiletano-1,2-diamina; N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diami-na; N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]butano-1,4-diamina; trans-4-amino-1-
 15 [2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidin-3-ol; N-[[3-(aminometil)-1,1-dioxidotietan-3-il]metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-{2-[[2-aminoetil]sulfonil]-etil}-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[[3-(amino-metil)tietan-3-il]-metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinazolina-4-amina; N-[[3-(ami-nometil)oxetan-3-il]metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinazolina-4-amina; 2-(ami-nometil)-2-[[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinazolin-4-il]amino]metil]propano-1,3-
 20 diol; 2-(4-[[3-aminooxetan-3-il]metil]amino)-6-metilquinazolin-2-il)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-5-ol; N-[[3-amino-oxetan-3-il]metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinazolina-4-amina; N-[[3-(3-amino-1,1-dioxidotietan-3-il)metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinazolina-4-amina; N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinazolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-diamina; N-[2-(7-bromo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-cloro-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; 2-[4-[(2-aminoetil)amino]-
 25 quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-8-ol; N-[6-metil-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(8-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[6-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[6-cloro-2-(9-fluor-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(8-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-
 30 quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; 1-amino-3-[[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]amino]propan-2-ol, trifluoracetato; N-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benz-azepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[6-bromo-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[6-metoxi-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benza-zepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(6-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-
 35 il]etano-1,2-diamina; N-[2-(7-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-metil-N'-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(7-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[6-(di-fluormetoxi)-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-
 40 benzazepin-2-il)-6-(trifluormetil)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[8-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[6-fluor-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-di-amina; N,N-dimetil-N'-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(1,3,4,5-tetra-hidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-(trifluormetoxi)quinolin-4-il]-etano-1,2-diamina; N-[6-(metilsulfonil)-2-(1,3,4,5-tetra-
 45 hidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; ácido 2-[4-[(2-aminoetil)amino]quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-2-benzazepina-8-carboxílico; 2-(4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina; N-[5-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-{2-[7-(metilsulfonil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-[7-(etilsulfonil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]-
 50 quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(8-etoxi-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-2-benz-azepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[6-(piridin-2-iloxi)-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; 2-{4-[(2-aminoetil)-amino]-6-cloro-quinolin-2-il}-N,N-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benz-azepina-7-carboxamida; 2-{4-[(2-aminoetil)-amino]-quinolin-2-il}-7-bromo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-2-benzazepin-3-ona; 1-(2-[[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzaze-
 55 pin-2-il)quinolin-4-il]-amino]etil)guanidina, trifluoracetato; N-[(2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)metil]-2-(1,3,4,5-tetra-hidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolina-4-amina, trifluoracetato; N-[(2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)metil]-6-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolina-4-amina; N-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)qui-nolin-4-il]-glicinamida; 3-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]propan-1-amina; [2-(1,3,4,5-
 60 tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]metanol; 2-(6-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina; 3-[6-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]-propano-1,2-diol; (4S)-4-[2-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etil]-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-amina; N-(2-aminoetil)-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benza-zepin-2-il)quinolina-4-sulfonamida, trifluoracetato; 4-[4-[(2-aminoetil)amino]-6-metilquinolin-2-il]-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona; N-[6-metil-2-(1,2,3,5-tetrahidro-4H-1,4-benzodiazepin-4-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-[(5E)-5-
 (metoxi-imino)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]-6-metil-quinolina-4-amina y 2-(4-[[3-aminooxetan-3-il]metil]-amino)-6-metilquinazolin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepin-5-ona.

Los compuestos de la presente invención pueden obtenerse por cualquier método convencional. Los procesos de síntesis de estos compuestos así como los materiales de partida se indican en los esquemas siguientes y en los ejemplos. Todos los sustituyentes y en particular de R¹ a R¹⁰, A, Q, X e Y se ha definido previamente, a menos que

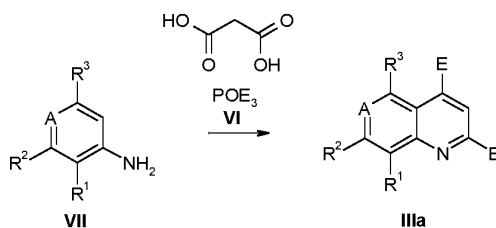
se indique otra cosa. Además y a menos que se defina explícitamente de otro modo, todas las reacciones, condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos tienen los significados que los expertos en química orgánica conocen bien.

Abreviaturas

- 5 DMSO-d₆: sulfóxido de dimetilo deuterado
 FBS: suero fetal bovino
 g:gramos
 µg: microgramos
 EC₅₀: la concentración de un compuesto, en la que se observa el 50% de su efecto protector máximo contra la
 10 CPE inducida por el virus
 HPLC: cromatografía de líquidos de alta eficacia
 Hz:hercios
 CDCl₃:cloroformo-deuterado
 CD₃OD:metanol-deuterado
 15 mg:miligramos
 MHz:megahercios
 ml:mililitros
 mmoles:milimoles
 obsd.:observado(=hallado)
 20 µl:microlitros
 µm:micrómetros(=micras)
 µM:micromoles-por-litro
 mm: milímetros
 EM (ESI): espectroscopía de masas (ionización de pulverización electrónica)
 25 RMN:resonancia-magnética-nuclear
 CCF: cromatografía de capa fina

Método general de síntesis de las 2,4-dihalogeno-quinolinas IIIa (esquema 1)

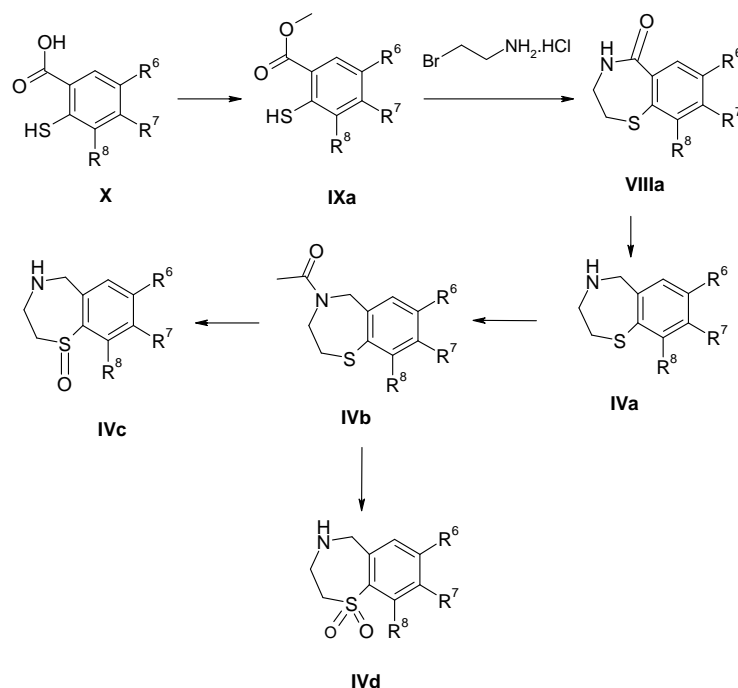
30 Esquema 1



- 35 Los compuestos de interés de la fórmula IIIa pueden obtenerse con arreglo al esquema 1. Partiendo de varios compuestos VII, por reacción de ciclación con ácido propanodioico en presencia del VI se obtienen las 2,4-dihalogeno-quinolinas IIIa. La reacción puede llevarse a cabo a una temperatura entre 100°C y 150°C durante un tiempo de 6 a 12 horas. El compuesto VI puede ser el tricloruro de fosforilo o tribromuro de fosforilo.

- 40 Método general de síntesis de las 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepinas (esquema 2)

Esquema 2



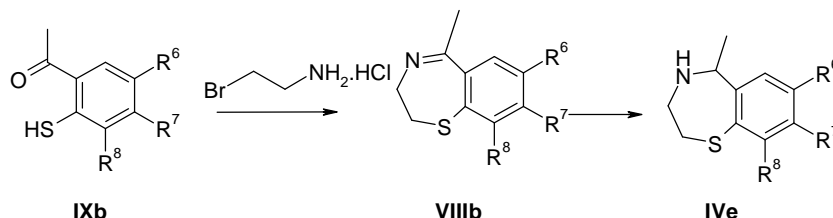
- Los compuestos de interés IVa, IVb, IVc y IVd pueden obtenerse con arreglo al esquema 2. Partiendo del ácido 2-sulfanilbenzoico X, por esterificación con metanol se obtiene el 2-sulfanilbenzoato de metilo IXa. Por ciclación de los ésteres IXa con 2-bromoetilamina se obtiene la 3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-ona VIIIa. Por reducción de VIIIa se obtiene la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina IVa. Por acilación de IVa se genera la amida IVb. Por oxidación de IVb y posterior desacilación se obtienen los compuestos de interés IVc y IVd.
- Los 2-sulfanilbenzoatos de metilo IXa pueden obtenerse por esterificación del ácido 2-sulfanilbenzoico X. La conversión puede realizarse por calentamiento a reflujo en presencia de ácido sulfúrico en metanol durante una noche o por agitación con cloruro de tionilo en metanol, a temperatura ambiente durante varias horas.
- Las 3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-onas VIIIa pueden obtenerse a partir de los 2-sulfanilbenzoatos de metilo IXa por ciclación con el clorhidrato de la 2-bromo-etilamina. La reacción puede llevarse a cabo con un reactivo básico estándar, por ejemplo el hidruro sódico o tert-butoxido potásico, en un disolvente orgánico apropiado, por ejemplo el tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida o mezclas de los mismos, normalmente a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante una noche.
- Las 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepinas IVa pueden sintetizarse por reducción de las 3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-onas VIIIa. La reacción puede llevarse a cabo con un agente reductor estándar, por ejemplo el hidruro de litio y aluminio, borhidruro o una combinación de borhidruro sódico y trifluoruro de boro, en un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo el tetrahidrofurano, éter de dietilo o mezclas de los mismos, normalmente a 0°C, agitando a continuación a una temperatura entre 25°C y 70°C durante varias horas.
- Las amidas IVb pueden sintetizarse por acilación del compuesto IVa con cloruro de acetilo o anhídrido acético. La reacción puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo la trietilamina o piridina, en un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano o piridina, a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante 30 minutos.
- Los compuestos IVc pueden sintetizarse por oxidación del IVb y posterior desacilación. La oxidación puede efectuarse con 1-2 equivalentes de ácido 3-cloroperoxisbenzoico, en un disolvente adecuado del tipo diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano o una mezcla de los mismos, normalmente a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante un tiempo de 10 a 20 minutos. La desacilación puede realizarse agitando las amidas con una base adecuada, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico, en una mezcla de alcoholes, por ejemplo metanol o etanol y agua, a reflujo durante una noche.
- Los compuestos IVd pueden sintetizarse por oxidación del compuesto IVb y posterior desacilación. La oxidación puede efectuarse con 4 equivalentes del ácido 3-cloroperoxi-benzoico, en un disolvente adecuado del tipo diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano o una mezcla de los mismos, normalmente a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante un tiempo de 1 a 2 horas. La desacilación puede realizarse agitando las amidas con

una base adecuada, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico, en una mezcla de alcoholes, por ejemplo metanol o etanol y agua, a reflujo durante una noche.

Método general de síntesis de las 5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepinas (esquema 3)

5

Esquema 3



Los compuestos de interés IVe pueden obtenerse con arreglo al esquema 3. Partiendo de las 1-(2-sulfanilfenil)etanonas IXb, por ciclación de los ésteres IXb con el clorhidrato de la 2-bromoetilamina se obtienen las 5-metil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepinas VIIIb. Por reducción de VIIIb se obtienen las 5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepinas IVe.

10

La 5-metil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepina VIIIb puede sintetizarse a partir de la 1-(2-sulfanilfenil)etanona IXb por ciclación con 2-bromo-etilamina. La reacción puede llevarse a cabo con un reactivo básico estándar, por ejemplo el hidruro sódico, tert-butóxido potásico, en un disolvente orgánico adecuado del tipo tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida o mezclas de los mismos, normalmente a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante una noche.

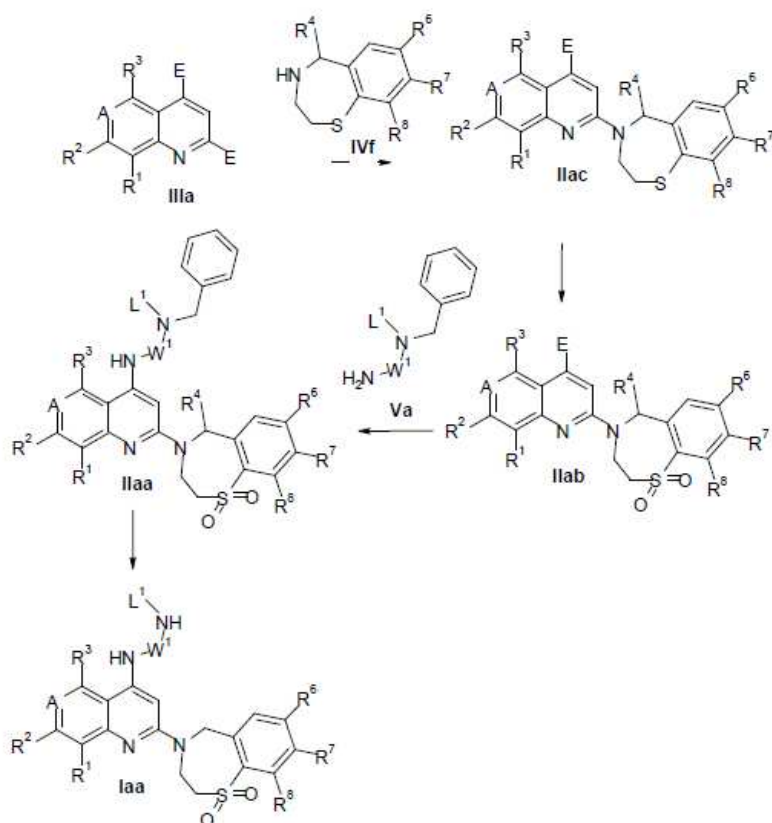
15

Las 5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepinas IVe pueden sintetizarse por reducción de las 5-metil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepinas VIIIb. La reacción puede llevarse a cabo con un agente reductor del tipo borhidruro sódico en un disolvente orgánico adecuado del tipo metanol, agua o mezclas de los mismos, a temperatura ambiente, durante varias horas o durante una noche y posterior tratamiento con ácido clorhídrico concentrado, a temperatura ambiente durante 30 minutos. Por neutralización con carbonato sódico o hidróxido sódico se obtiene la forma libre del compuesto IVe.

20

25 Método general de síntesis de los compuestos de la fórmula Iaa (esquema 4)

Esquema 4



E es Cl o Br,
 W¹ es (oxetan-3-il)alquilo C₁₋₄, (tetrahydrofuran-3-il)alquilo C₁₋₄ (tetrahydro-2H-piran-4-il)alquilo C₁₋₄ o (cicloalquil C₃₋₆)alquilo C₁₋₄
 L¹ es H o bencilo,
 o L¹ y W¹ con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-8-ilo

Los compuestos de interés Iaa pueden obtenerse con arreglo al esquema 4. Por condensación de las 2,4-dihalogeno-quinolinas IIIa con las benzotiazepinas IVf y posterior oxidación se obtienen las 4-halogeno-quinolinas IIab. Por condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con varias bencildiaminas Va y posterior desbencilación se genera el compuesto Iaa.

Las quinolinas IIac pueden sintetizarse por condensación de las 2,4-dihalogeno-quinolinas IIIa con las benzotiazepinas IVf. La reacción puede llevarse a cabo con o sin un disolvente, por ejemplo isopropanol, n-butanol, tert-butanol o una mezcla de los mismos, a una temperatura entre 120°C y 180°C, normalmente a 160°C, por irradiación de microondas durante varias horas.

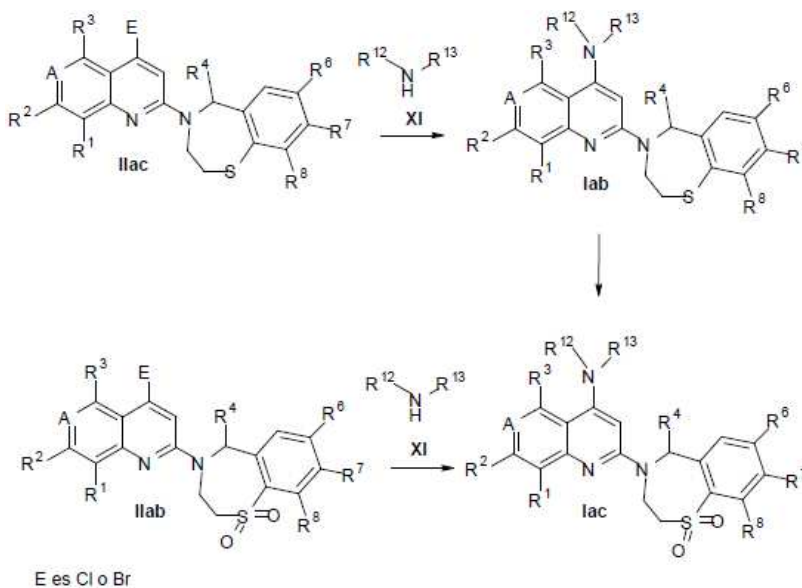
Las sulfonas IIab pueden sintetizarse por oxidación de los sulfuros IIac. La reacción puede llevarse a cabo con un oxidante apropiado, por ejemplo el ácido 3-cloroperoxi-benzoico, en un disolvente orgánico inerte apropiado por ejemplo el diclorometano, normalmente a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante varias horas. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo con un oxidante apropiado, por ejemplo peróxido de hidrógeno, peryodato sódico o permanganato potásico, en un disolvente adecuado del tipo metanol, tetrahydrofurano, agua o una mezcla de los mismos, normalmente a 0°C, agitando a continuación a una temperatura entre temperatura ambiente y 70°C durante varias horas.

Las 4-bencildiaminoquinolinas IIaa pueden sintetizarse por condensación de las quinolinas IIab con varias bencildiaminas Va. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno-paladio (II), acetato de paladio (II), tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) o cloruro de paladio (II), en presencia de un ligando fosfina, por ejemplo trifenil-fosfano, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno o triciclohexilfosfina, con una base adecuada, por ejemplo carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, tert-butóxido sódico o tert-butóxido potásico, en un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo tolueno, 1,4-dioxano, tetrahydrofurano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 100°C y 160°C, durante un tiempo de 1 a 3 horas por irradiación de microondas. Como alternativa, las reacciones pueden efectuarse a temperatura elevada, por ejemplo entre 100°C y 140°C, durante un tiempo de reacción prolongado, sin irradiación de microondas.

Los compuestos de interés Iaa pueden sintetizarse por desbencilación estándar de Iaa. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de paladio sobre carbón, hidróxido de paladio sobre carbón u óxido de platino, normalmente con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, ácido acético o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado del tipo metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo o una mezcla de los mismos, a temperatura ambiente, durante varias horas con presión de hidrógeno.

Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas Iab y Iac (esquema 5)

Esquema 5



Los compuestos de interés Iab y Iac pueden obtenerse con arreglo al esquema 5. Por condensación de las 4-halogeno-quinolinas Iac con varias aminas XI se obtienen los compuestos Iab. Por condensación de las 4-halogeno-quinolinas Iab y varias aminas XI se obtienen las 4-amino-quinolinas Iac. Como alternativa, la Iac puede obtenerse por oxidación de los sulfuros Iab.

4-amino-quinolinas Iab pueden sintetizarse por condensación de las 4-halogeno-quinolinas Iac con varias aminas XI en presencia o ausencia de un catalizador de paladio. La reacción de condensación catalizada con paladio puede efectuarse en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II), acetato de paladio o tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), en combinación con un ligando fosfina, por ejemplo el 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno, 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno, 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno o 2-diciclohexil-fosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo y una base del tipo tert-butóxido sódico, carbonato de cesio o fosfato potásico, en un disolvente adecuado del tipo 1,4-dioxano o tolueno, a una temperatura entre 100°C y 140°C durante un tiempo de 1 a 2 horas por irradiación de microondas. Como alternativa, la reacción de condensación catalizada con paladio puede efectuarse a temperatura elevada, por ejemplo a 110°C o 120°C sin irradiación de microondas durante un período de reacción prolongado. La condensación de las 4-halogeno-quinolinas Iac con varias aminas XI en ausencia de catalizador de paladio puede efectuarse con una base adecuada, por ejemplo N,N-diisopropiletilamina o sin base alguna, en un disolvente adecuado del tipo n-butanol, 1-metil-2-pirrolidinona o fenol, a una temperatura entre 130°C y 160°C, durante un tiempo de 1,5 a 2 horas por irradiación de microondas. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura elevada, entre 150°C y 180°C, sin irradiación de microondas, durante un período de reacción prolongado. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo sin base alguna y sin disolvente, a 160°C durante un tiempo de una a varias horas por irradiación de microondas.

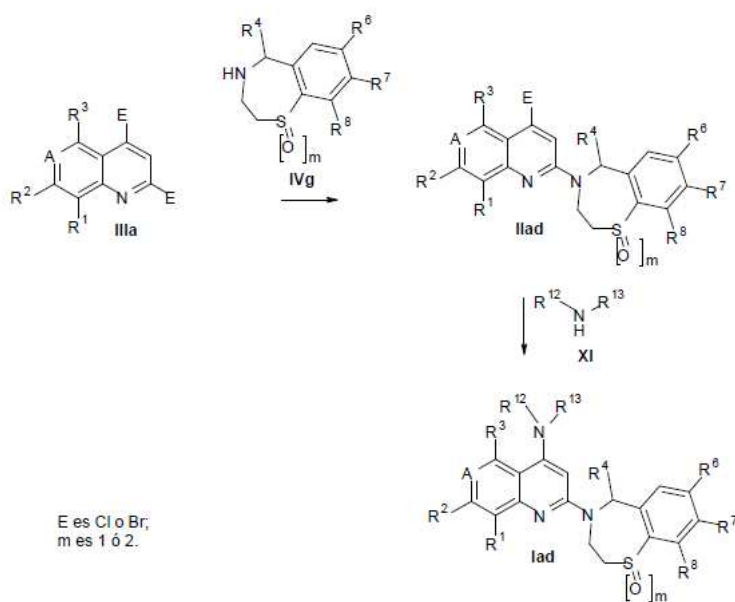
Las 4-amino-quinolinas Iac pueden sintetizarse por condensación de las 4-halogeno-quinolinas Iab con varias aminas XI en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo un catalizador de paladio o yoduro de cobre (I) o en ausencia de catalizador metálico. La condensación de las 4-halogeno-quinolinas Iab con varias aminas XI en presencia de un catalizador de paladio o en ausencia de catalizador metálico puede efectuarse de modo similar a la condensación de las 4-halogeno-quinolinas Iac con varias aminas XI. La condensación de las 4-halogeno-quinolinas Iab con varias aminas XI, catalizada con yoduro de cobre (I), puede efectuarse en presencia de yoduro de cobre (I) con un ligando del tipo N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina o ciclohexano-1,3-diamina y una base del tipo carbonato potásico o fosfato potásico, en un disolvente adecuado del tipo 1,4-dioxano o dimetiléter del dietilenglicol, a una

temperatura entre 140°C y 150°C, durante un tiempo de 2 a 3 horas por irradiación de microondas. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura elevada sin irradiación de microondas durante un período de reacción prolongado.

- 5 Como alternativa, las 4-amino-quinolinas lac pueden sintetizarse por oxidación de los sulfuros lab. La reacción puede llevarse a cabo de modo similar a la oxidación de las quinolinas IIac en el esquema 4.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Iad (esquema 6)

10 Esquema 6



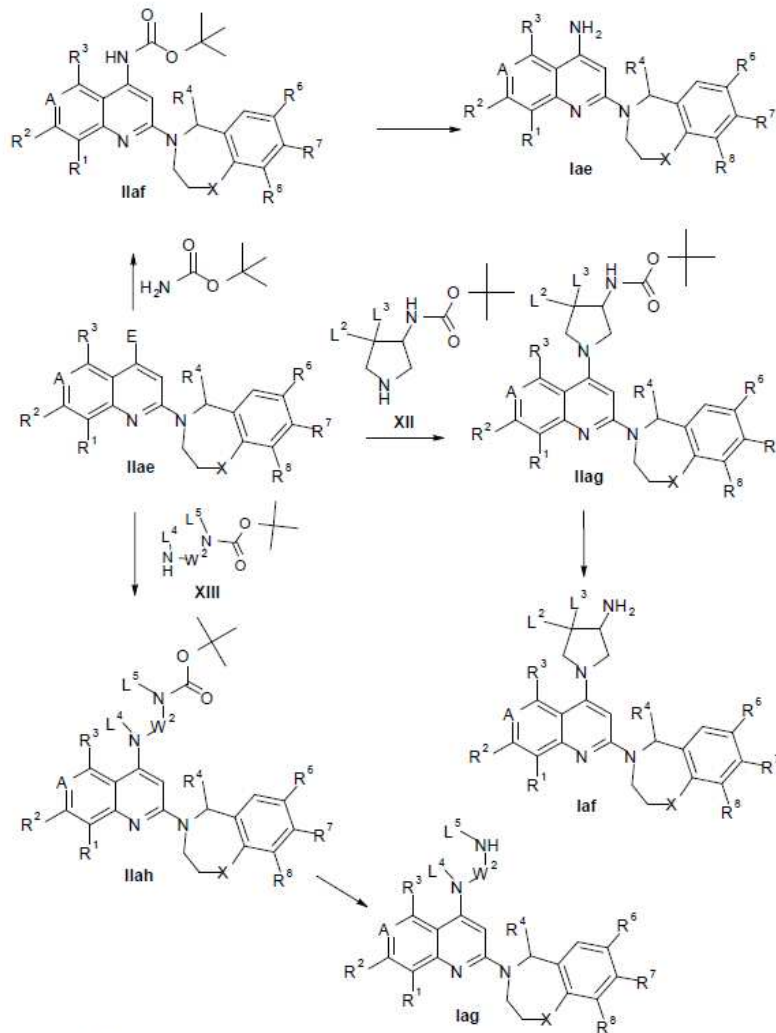
- 15 Los compuestos de interés Iad pueden obtenerse con arreglo al esquema 6. Por condensación de las 2,4-halogenoquinolinas IIIa con las benzotiazepinas IVg se obtienen las 2-benzotiazepina-4-halogenoquinolinas IIad. Por condensación de la IIad con varias aminas XI se obtienen los compuestos de interés Iad.

- 20 Las 2-benzotiazepina-4-halogenoquinolinas IIad pueden sintetizarse por condensación de las 2,4-halogenoquinolinas IIIa con las benzotiazepinas IVg. La reacción puede llevarse a cabo en ausencia de disolvente o en un disolvente adecuado del tipo isopropanol, n-butanol, tert-butanol o mezclas de los mismos, a una temperatura de 120°C a 180°C, normalmente a 160°C, por irradiación de microondas durante varias horas.

- 25 Los compuestos de interés de la fórmula Iad pueden sintetizarse por condensación de las 2-benzotiazepina-4-halogenoquinolinas IIad con varias aminas XI. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador metálico o en ausencia de un catalizador metálico de modo similar a la condensación de las 4-halogenoquinolinas IIab con varias aminas XI en el esquema 5.

Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas lae, Iaf y Iag (esquema 7)

Esquema 7



E es Cl o Br;
 L² es hidrógeno;
 L³ es hidrógeno, hidroxilo o flúor;
 L² y L³ están unidos para formar un 3-oxetaniolo;
 L⁴ es hidrógeno o metilo; L⁵ es hidrógeno;
 W² es etilo, metilciclopropilo, etilciclopropilo o (morfolin-2-il)metilo
 L⁴ y W² con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un azetidín-3-ilo, 2-azabíciclo[2.1.1]hexan-5-ilo
 o un (1R,5S,6S)-3-azabíciclo[3.1.0]hexan-6-ilo
 L⁵ y W² con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un pirrolindín-3-ilo, azetidín-3-ilo, metilazetidín-2-ilo,
 azetidín-2-il-carbonilo o pirrolindín-2-il-carbonilo.

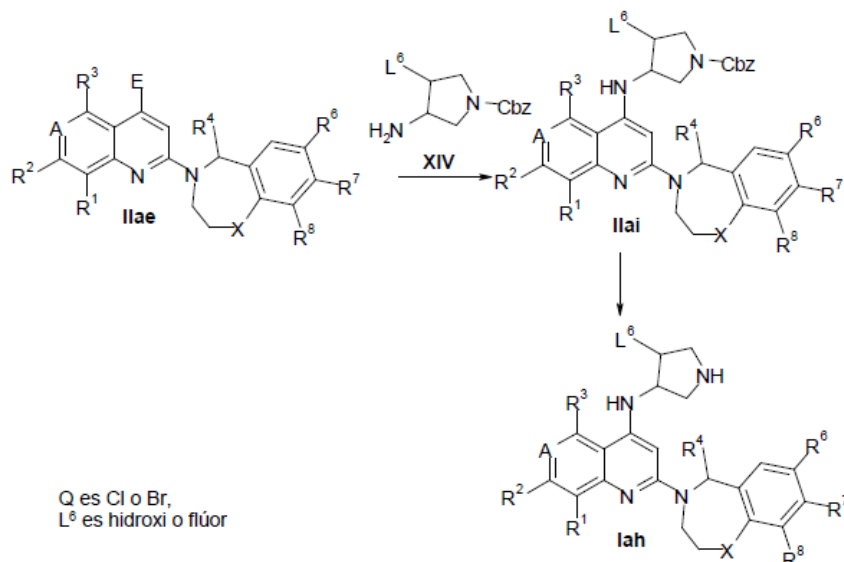
5 Los compuestos de interés lae, laf y lag pueden obtenerse con arreglo al esquema 7. Por condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIae con varias aminas protegidas se obtienen los compuestos intermedios IIaf, IIag y IIah. Por desprotección de IIaf, IIag y IIah se obtienen los compuestos de interés lae, laf y lag.

10 Los compuestos de interés IIaf, IIag y IIah pueden sintetizarse por condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIae con varias aminas protegidas. La condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIae con varias aminas, por ejemplo el carbamato de tert-butilo, XII o XIII puede efectuarse en presencia de un catalizador metálico o en ausencia de un catalizador metálico de modo similar a la condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con varias aminas XI en el esquema 5.

15 Los compuestos de interés lae, laf y lag pueden sintetizarse por desprotección del tert-butiloxicarbonilo de IIaf, IIag y IIah. La reacción puede llevarse a cabo con un ácido apropiado, por ejemplo el ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado del tipo diclorometano, acetato de etilo o 1,4-dioxano, de 0°C a temperatura ambiente, durante un tiempo de 4 a 16 horas.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula lah (esquema 8)

Esquema 8



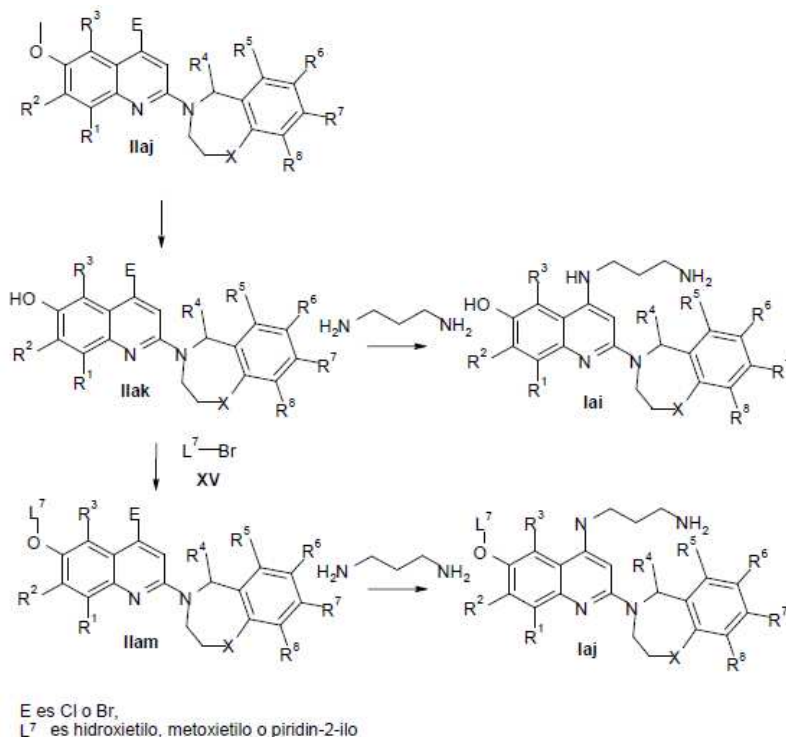
5 Los compuestos de interés Iah pueden obtenerse con arreglo al esquema 8. Por condensación de las 4-halogenoquinolininas Ilae con varias aminas protegidas XIV se obtienen los compuestos intermedios I lai. Por desprotección del benciloxycarbonilo de I lai se obtienen los compuestos de interés Iah.

10 Los compuestos I lai pueden sintetizarse por condensación de las 4-halogenoquinolininas Ilae con varias aminas XIV. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador metálico o en ausencia de un catalizador metálico, de modo similar a la condensación de las 4-halogenoquinolininas I lab con varias aminas XI en el esquema 5. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de tris(di-bencilidenoacetona)dipaladio(0) con 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo y tert-butoxido sódico en un disolvente adecuado del tipo 1,4-dioxano, a 120°C, durante 2 horas, por irradiación de microondas.

15 Los compuestos de interés Iah pueden sintetizarse por desprotección del benciloxycarbonilo de I lai. La conversión puede realizarse en medio muy ácido, en medio básico o por hidrogenación. Por tratamiento del compuesto I lai con una mezcla de una solución acuosa de hidróxido potásico y metanol a reflujo durante un tiempo de 30 minutos a varias horas se puede generar el compuesto Iah. Tratando el I lai en medio muy ácido, por ejemplo ácido clorhídrico 6 N en metanol a reflujo durante varias horas se puede generar también el compuesto Iah. La hidrogenación del I lai puede efectuarse en presencia de paladio sobre carbón o paladio negro, con presión de hidrógeno o con un dador de hidrógeno, por ejemplo el ácido fórmico o formiato amónico, en un disolvente adecuado del tipo metanol o etanol, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C, durante un tiempo de 15 minutos a varias horas.

25 Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas I ai y I aj (esquema 9)

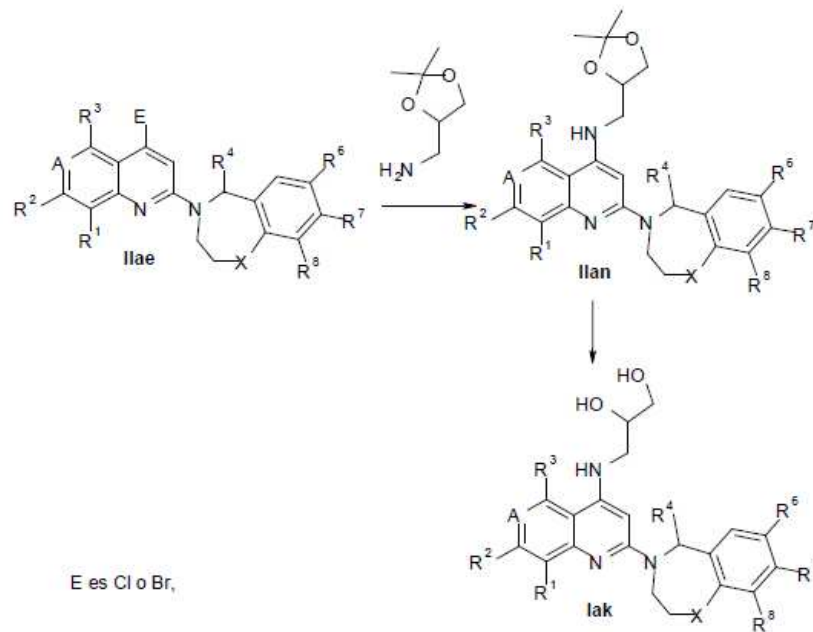
Esquema 9



- 5 Los compuestos de interés lai y laj pueden obtenerse con arreglo al esquema 8. Por desmetilación de las 6-metoxi-quinolinas IIaj se obtienen las 6-hidroxi-quinolinas IIak. Por reacción de las IIak con los bromuros XV se obtienen los compuestos IIam. Por condensación de las 6-hidroxi-quinolinas IIak con propano-1,3-diamina se obtienen los compuestos de interés lai. Por condensación de IIam con propano-1,3-diamina se obtienen los compuestos de interés laj.
- 10 Las 6-hidroxi-quinolinas IIak pueden sintetizarse por desmetilación de las 6-metoxi-quinolinas IIaj. La reacción puede llevarse a cabo en una solución acuosa de ácido bromhídrico por calentamiento a reflujo durante 2 días.
- 15 Los compuestos IIam pueden sintetizarse por reacción de los IIak con los bromuros XV. Cuando L⁷ es piridin-2-ilo, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador metálico, por ejemplo el yoduro de cobre (I), con un ligando del tipo N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina y con una base adecuada, por ejemplo el carbonato potásico, en un disolvente adecuado del tipo 1,2-dimetoxietano, a 120°C durante 1 hora por irradiación de microondas. Cuando L⁷ es alquilo sustituido, por ejemplo hidroxietilo o metoxietilo, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo carbonato potásico, en un disolvente adecuado del tipo acetona, a temperatura ambiente durante una noche.
- 20 Los compuestos de interés lai y laj pueden sintetizarse por condensación de IIak y IIam por separado con propano-1,3-diamina. La reacción puede llevarse a cabo a 150°C durante 1,5 horas por irradiación de microondas.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula lak (esquema 10)

Esquema 10



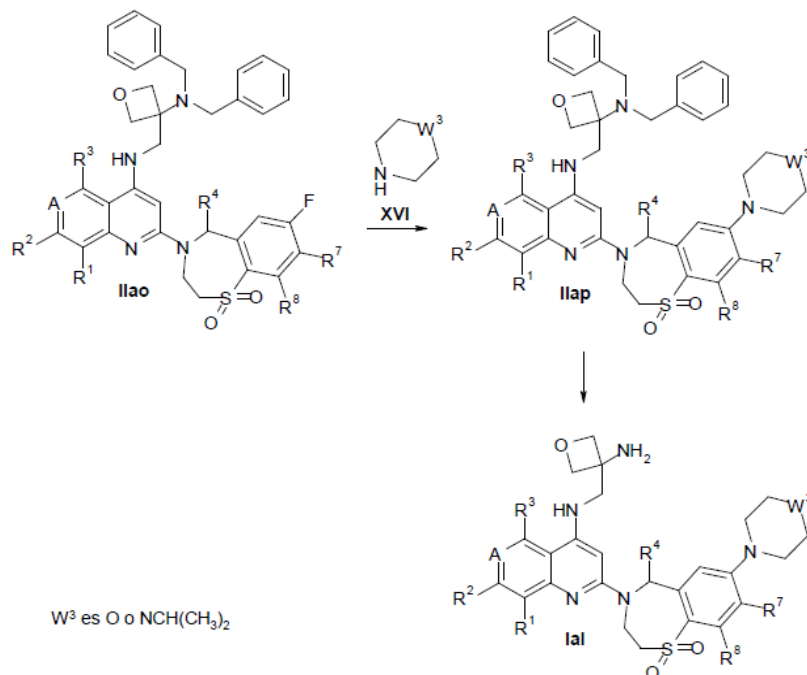
5 Los compuestos de interés lak pueden obtenerse con arreglo al esquema 10. Por condensación de las 4-halogeno-quinolinas Ilae con la C-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metilamina y posterior desprotección se obtienen las 4-(2,3-diol-propilamino)-quinolinas lak.

10 Las IIan puede obtenerse por condensación de las 4-halogeno-quinolinas Ilae con la C-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metilamina. La reacción puede llevarse a cabo de modo similar a la condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con varias aminas XI en el esquema 5. Normalmente la reacción puede llevarse a cabo por calentamiento de una mezcla de 4-halogeno-quinolinas Ilae y C-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metilamina a 160°C durante 16 horas.

15 Las 4-(2,3-diol-propilamino)-quinolinas lak pueden sintetizarse por desprotección de las IIan. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido, por ejemplo el ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado del tipo metanol, etanol, agua o mezclas de los mismos a temperatura ambiente durante varias horas.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Ial (esquema 11)

Esquema 11



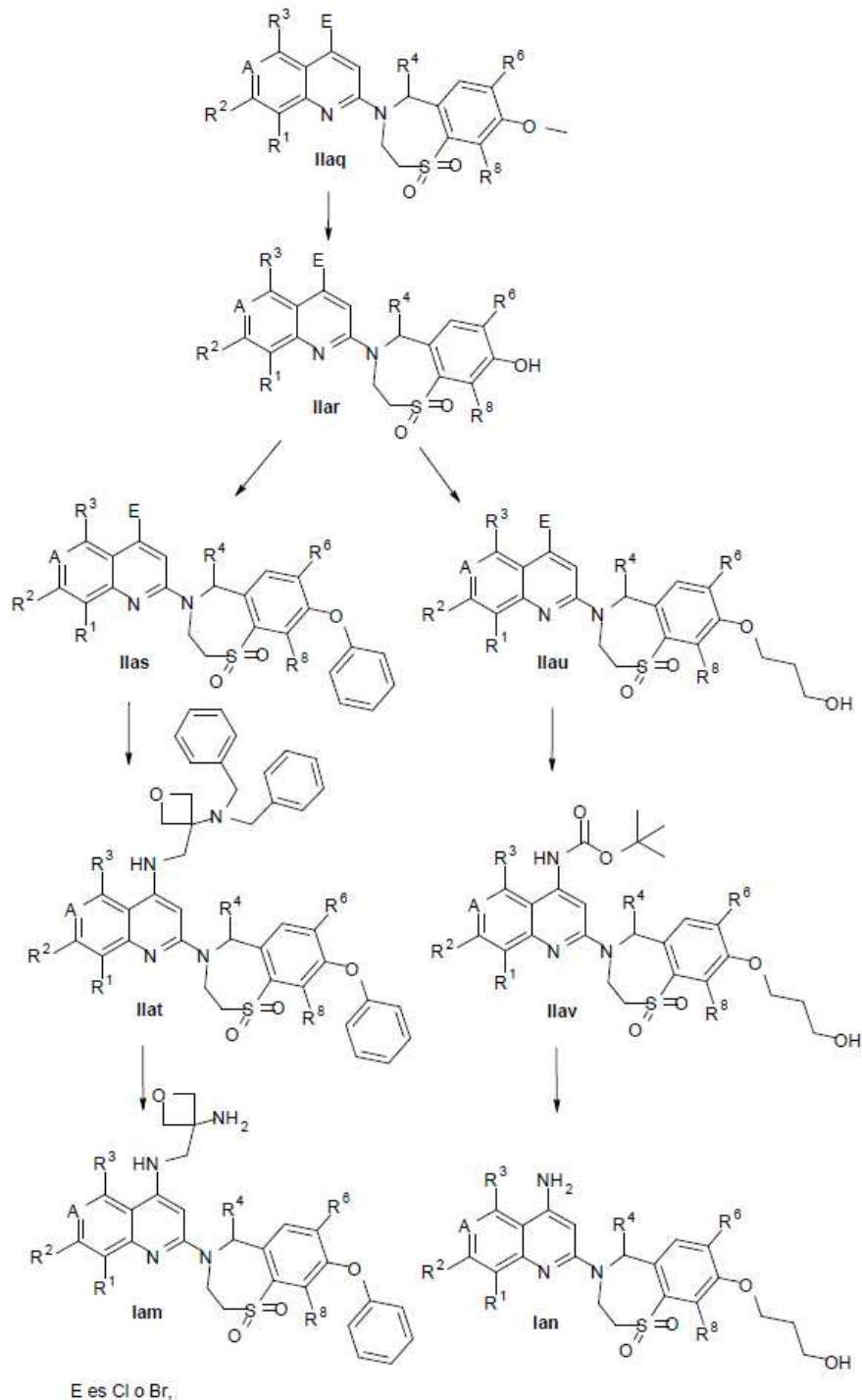
5 Los compuestos de interés Ial pueden obtenerse con arreglo al esquema 11. Por condensación de los fluoruros IIao con las aminas XVI y posterior desbencilación se obtienen los compuestos de interés Ial.

10 Las quinolinas IIap pueden sintetizarse por condensación de las fluoruros IIao (que pueden sintetizarse de modo similar a las 4-bencil-diamino-quinolinas IIaa en el esquema 4) con las aminas XVI. La reacción puede llevarse a cabo por calentamiento de una mezcla de fluoruros IIao y aminas XVI con un disolvente apropiado, por ejemplo la N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetilacetamida, N-metil-2-pirrolidinona, sulfóxido de dimetilo o mezclas de los mismos, o sin disolvente, a una temperatura entre 100°C y 150°C, normalmente a 120°C por irradiación de microondas durante varias horas.

15 Los compuestos de interés Ial pueden sintetizarse eliminando el grupo protector bencilo de IIap por métodos estándar. La reacción puede llevarse a cabo de modo similar a la desbencilación de IIaa en el esquema 4.

Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas Iam y Ian (esquema 12)

Esquema 12



Los compuestos de interés lam y lan pueden obtenerse con arreglo al esquema 12. Por desmetilación del Ilaq se obtiene el Ilar. Por condensación del Ilar con yodobenceno se obtienen las 4-fenoxibenzotiazepinas Ilaa. Por condensación de las Ilaa con (3-aminometil-oxetan-3-il)-dibencilamina y posterior desbencilación se obtienen las 4-[(3-amino-oxetan-3-ilmetil)-amino]quinolinas lam. Por condensación de las Ilar con 3-bromo-propan-1-ol se obtienen los compuestos Ilaa. Por condensación de las 4-halogeno-quinolinas Ilaa con carbamato de tert-butilo y posterior desprotección del tert-butiloxi-carbonilo se obtienen las 4-amino-quinolinas lan.

El compuesto Ilar puede sintetizarse por desmetilación del Ilaq. La reacción puede llevarse a cabo tratando el Ilaq con un ácido de Lewis apropiado, por ejemplo el tribromoborano, cloruro de aluminio, bromuro de aluminio y cloruro estano, en un disolvente orgánico inerte seco, por ejemplo el diclorometano, cloroformo, acetonitrilo y N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 0 y 80°C, normalmente a 0°C, durante un período de 5 minutos a 3 horas, normalmente durante 1 hora.

El compuesto IIas puede obtenerse por condensación del IIar con yodobenceno. La reacción puede llevarse a cabo por calentamiento en presencia de yoduro de cobre (I) o bromuro de cobre (I), con un ligando del tipo clorhidrato de la N,N-dimetilglicina, (2-piridil)acetona o 1,1,1-tris(hidroxi-metil)etano y una base del tipo carbonato de cesio, carbonato potásico o fosfato potásico, en un disolvente orgánico, por ejemplo el sulfóxido de dimetilo, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo o 1,4-dioxano, a una temperatura entre 80°C y 120°C durante un tiempo de 4 a 24 horas. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo por calentamiento en presencia de yoduro de cobre (I), el clorhidrato de la N,N-dimetilglicina y carbonato potásico en sulfóxido de dimetilo a 120°C durante 6 horas.

El compuesto IIam puede obtenerse por condensación del IIas con (3-aminometil-oxetan-3-il)-dibencilamina y posterior desbencilación. Las reacciones pueden realizarse de modo similar a la obtención del compuesto Iaa a partir del IIab en el esquema 4. Normalmente, la condensación del IIas con (3-aminometil-oxetan-3-il)-dibencilamina puede efectuarse en presencia de bis(difenilfosfino)-ferrocenodichloropaldio(II), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno y tert-butóxido sódico en 1,4-dioxano a 120°C durante 2 horas por irradiación de microondas. La desbencilación del IIat puede realizarse por agitación de una solución del IIat en metanol en presencia de hidróxido de paladio sobre carbón y ácido trifluoracético a temperatura ambiente con una presión de hidrógeno de 2 bares durante 14 horas.

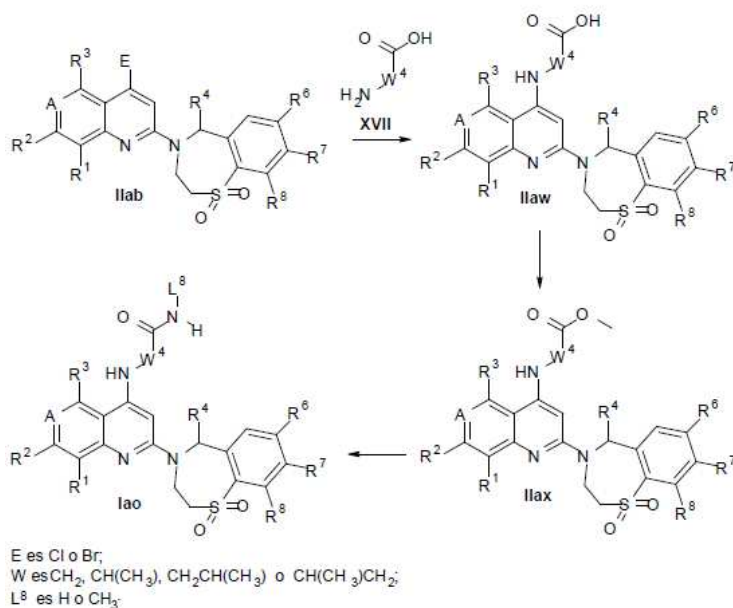
El compuesto IIau puede sintetizarse por condensación del IIar con 3-bromo-propan-1-ol. La reacción puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo carbonato potásico, carbonato de cesio, tert-butóxido sódico, tert-butóxido potásico, hidruro sódico o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo diclorometano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o 1-metil-pirrolidin-2-ona, a una temperatura entre temperatura ambiente y 100°C, normalmente a 70°C, durante varias horas.

El compuesto IIav puede sintetizarse por condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIau con carbamato de tert-butilo. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio de modo similar a la condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con varias aminas XI en el esquema 5. Normalmente la reacción puede llevarse a cabo por calentamiento una mezcla de 4-halogeno-quinolinas IIau y carbamato de tert-butilo en presencia de bis(difenilfosfino)-ferrocenodichloropaldio(II), con 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno y tert-butóxido sódico en 1,4-dioxano a 120°C durante 2 horas.

Las 4-amina-quinolinas Iaa pueden obtenerse por desprotección estándar del tert-butiloxycarbonilo de IIav. La reacción puede llevarse a cabo tratando el IIav con un ácido apropiado, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido trifluoracético o ácido sulfúrico, en un disolvente adecuado del tipo metanol, acetato de etilo, diclorometano, 1,4-dioxano, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente, durante un tiempo de 30 minutos a varias horas. Normalmente la reacción puede llevarse a cabo tratando el compuesto IIav con ácido trifluoracético en diclorometano a temperatura ambiente durante 6 horas.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Iao (esquema 13)

Esquema 13



Los compuestos de interés Iao pueden obtenerse con arreglo al esquema 13. Por condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con varios aminoácidos XVII se obtienen los ácidos IIaw. Por esterificación de los ácidos IIaw y posterior aminólisis se obtienen las amidas Iao.

5 Los ácidos IIaw pueden sintetizarse por condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con los aminoácidos XVII. La reacción puede llevarse a cabo en fenol, con preferencia a 150°C, en un tubo sellado durante una noche.

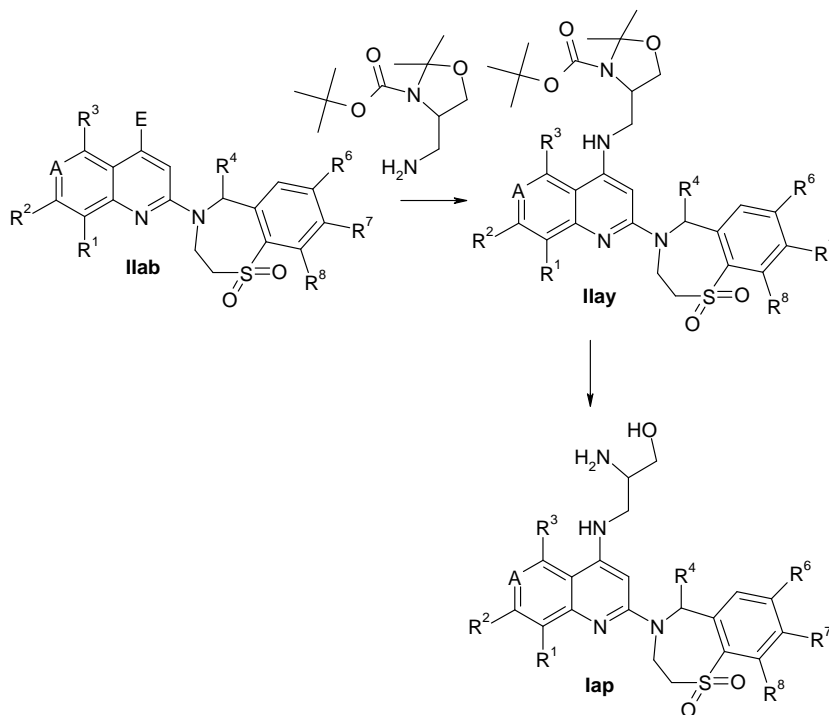
10 Los ésteres IIax pueden sintetizarse por esterificación de los ácidos carboxílicos IIaw. La reacción puede llevarse a cabo por calentamiento de los IIaw y metanol en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo ácido sulfúrico concentrado, ácido clorhídrico gaseoso seco o cloruro de tionilo, durante varias horas. Normalmente la reacción puede llevarse a cabo por calentamiento de IIaw y metanol en presencia de cloruro de tionilo a reflujo durante 2 horas.

15 Las amidas Iao pueden sintetizarse por aminólisis de los ésteres de metilo IIax. La reacción puede llevarse a cabo por calentamiento de los ésteres de metilo IIax con varias aminas concentradas en alcohol, por ejemplo amoníaco 7N en metanol o metilamina al 33% (% en peso) en etanol absoluto. La reacción puede llevarse a cabo con preferencia a 85°C en un tubo sellado durante una noche.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Iap (esquema 14)

20

Esquema 14



25 Los compuestos de interés Iap pueden obtenerse con arreglo al esquema 14. Por condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con 4-aminometil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo se obtienen los compuestos IIay. Por eliminación de los grupos tert-butiloxicarbonilo y acetal se generan los amino-alcoholes Iap.

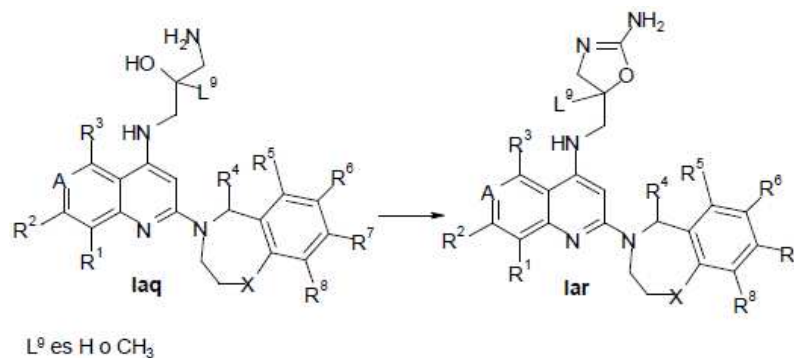
30 Las oxazolidinas pueden sintetizarse por condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con el 4-aminometil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio de modo similar a la condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con varias aminas XI en el esquema 5. Normalmente la reacción puede llevarse a cabo por calentamiento de una mezcla de 4-halogeno-quinolinas IIab y 4-aminometil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo en presencia de bis(difenilfosfina)ferrocenodichloropaldio(II), con 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno y tert-butóxido sódico en 1,4-dioxano a 120°C durante 1,5 horas.

35

Los amino-alcoholes Iap pueden sintetizarse por eliminación catalizada con ácidos de los grupos tert-butiloxicarbonilo y acetal de las acetónidas IIay. Normalmente se lleva a cabo la reacción en una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo a temperatura ambiente durante varias horas.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula lar (esquema 15)

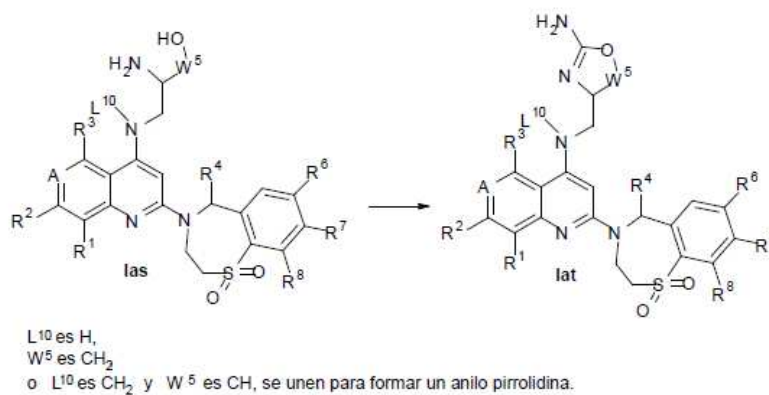
Esquema 15



- 5 Los compuestos de interés lar pueden obtenerse con arreglo al esquema 15. Partiendo de los amino-alcoholes laq (obtenidos de modo similar a los compuestos Idj en el esquema 56), por cierre de anillo con bromuro de cianógeno se obtienen los oxazoles lar. La reacción puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo acetato sódico, carbonato sódico, acetato potásico o carbonato potásico, en un disolvente adecuado del tipo metanol, agua o mezclas de los mismos, normalmente a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante varias horas.
- 10

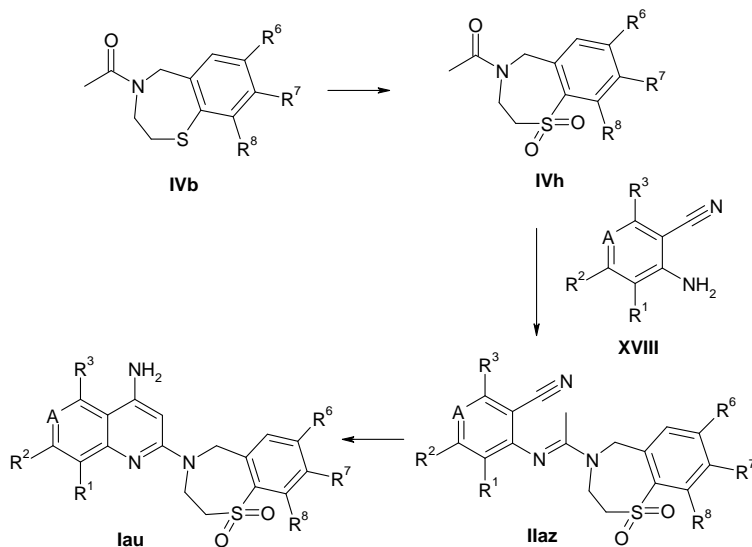
Método general de síntesis de compuestos de la fórmula lat (esquema 16)

Esquema 16



- 15 Los compuestos de interés lat pueden obtenerse con arreglo al esquema 16. Partiendo de los amino-alcoholes las (obtenidos de modo similar a los compuestos lap en el esquema 14 y laf en el esquema 7), por ciclación con bromuro de cianógeno se obtienen los oxazoles lat. Los compuestos de interés lat pueden sintetizarse por ciclación de los amino-alcoholes las con un ligero exceso de bromuro de cianógeno. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo acetato sódico, carbonato sódico, acetato potásico o carbonato potásico, en un disolvente adecuado del tipo metanol, agua o mezclas de los mismos, normalmente a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante varias horas.
- 20
- 25 Método general de síntesis de compuestos de la fórmula lau (esquema 17)

Esquema 17



5 Los compuestos de interés lau pueden obtenerse con arreglo al esquema 17. Partiendo de los IVb, por oxidación de los IVb se obtienen las sulfonas IVh, que se condensan con los 2-aminobenzonitrilos XVIII para formar las iminas IIaz. Por cierre del anillo de las iminas IIaz se obtienen las 4-amino-quinolinas lau.

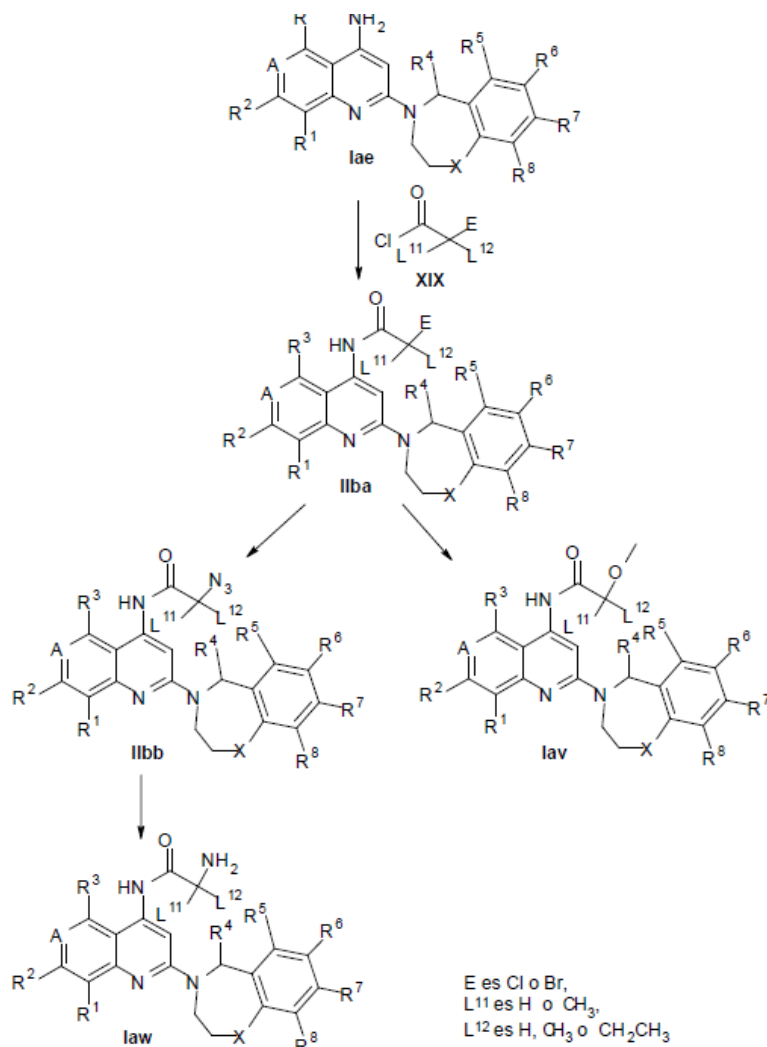
10 Las sulfonas IVh pueden sintetizarse por oxidación de los compuestos IVb. La reacción puede llevarse a cabo con un oxidante apropiado, por ejemplo el ácido 3-cloroperoxi-benzoico, peróxido de hidrógeno, peryodato sódico o permanganato potásico, en un disolvente adecuado del tipo diclorometano, ácido acético, agua o mezclas de los mismos, normalmente a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante varias horas.

15 Las iminas IIaz pueden sintetizarse por calentamiento de una mezcla del compuesto IVh, 2-aminobenzonitrilos XVIII y oxicloriguro de fósforo. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo diclorometano, cloroformo o mezclas de los mismos, normalmente a 0-10°C, agitando a continuación a reflujo durante 24 horas.

20 Los compuestos de interés lau pueden sintetizarse por cierre del anillo de las iminas IIaz. La reacción puede realizarse por tratamiento de las IIaz con un ácido de Lewis, por ejemplo el cloruro de cinc, en N,N-dimetilacetamida a 120-180°C durante varias horas en atmósfera inerte.

Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas lav y law (esquema 18)

Esquema 18



5 Los compuestos de interés law y lav pueden obtenerse con arreglo al esquema 18. Partiendo de las 4-aminoquinolinas lae, por acilación de las lae con cloruros de acilo XIX se obtienen las amidas IIba. Por reacción de las IIba con metanol se obtienen los éteres metílicos lav. Por reacción de las IIba con azida sódica y posterior hidrogenación de las azidas se obtienen los compuestos de la fórmula law.

10 Las amidas IIba pueden sintetizarse a partir de las 4-aminoquinolinas lae por acilación con los cloruros de acilo XIX. La reacción puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo el carbonato potásico, carbonato de cesio, hidruro sódico o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente orgánico inerte del tipo diclorometano, tetrahydrofurano o N,N-dimetilformamida, normalmente a temperatura ambiente, agitando a continuación a 50-100°C durante varias horas.

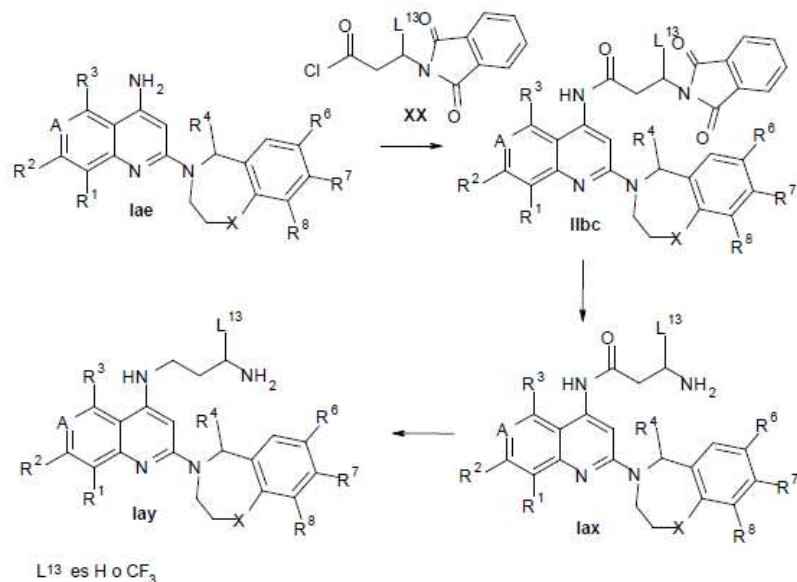
15 Los éteres metílicos lav pueden sintetizarse por reacción de los compuestos IIba con metanol. La reacción puede realizarse calentando los IIba en metanol a reflujo en presencia de etilamina durante una noche.

20 Las azidas IIbb pueden sintetizarse por reacción de las amidas IIba con azida sódica. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado del tipo acetonitrilo, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, agua o mezclas de los mismos, normalmente a 25-70°C durante varias horas.

Las aminas law pueden sintetizarse por hidrogenación de las azidas IIbb. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de paladio al 10 % sobre carbón con presión de hidrógeno, en un disolvente orgánico del tipo acetato de etilo, metanol o etanol, normalmente a temperatura ambiente durante varias horas.

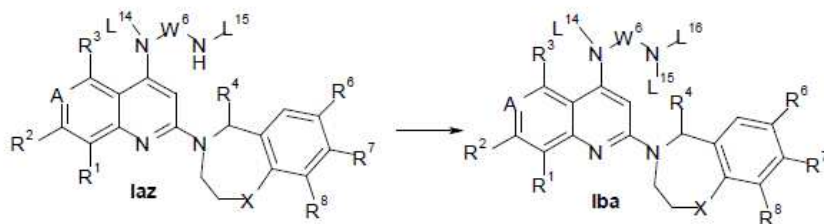
25 Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas lax y lay (esquema 19)

Esquema 19



- 5 Los compuestos de interés lax y lay pueden obtenerse con arreglo al esquema 19. Partiendo de las 4-aminoquinolinas lae, por acilación de las lae con cloruros de acilo XX se obtienen los compuestos Ilbc. Por eliminación del grupo protector ftálico de Ilbc se obtienen las amidas lax. Por reducción de las amidas lax se obtienen los compuestos lay.
- 10 Los compuestos Ilbc pueden sintetizarse por acilación de las 4-aminoquinolinas lae. La reacción puede llevarse a cabo agitando una mezcla de las lae y cloruros de acilo XX con una base adecuada, por ejemplo N,N-diisopropiletilamina o carbonato de cesio, en un disolvente orgánico adecuado del tipo diclorometano, N,N-dimetilformamida o mezclas de los mismos, a temperatura ambiente durante varias horas.
- 15 Las amidas lax pueden sintetizarse por eliminación del grupo protector ftálico del compuesto Ilbc. La reacción puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo la hidrazina, acetato de hidrazina o una (alquilo inferior)-amina, por ejemplo la metilamina o la n-butilamina, en un disolvente alcohol, por ejemplo el metanol o etanol, a una temperatura entre temperatura ambiente y 90°C, durante varias horas. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo por calentamiento de los compuestos Ilbc con metilamina en etanol a 90°C durante 2 horas.
- 20 El compuesto lay puede obtenerse por reducción de las amidas lax. La reacción puede llevarse a cabo por calentamiento de la lax en una solución de un complejo de borano-sulfuro de metilo en éter de dietilo a 80°C durante varias horas.
- 25 Método general de síntesis de compuestos de la fórmula lba (esquema 20)

Esquema 20



L^{14} es H,
 L^{15} es H o etilo,
 L^{16} es CH_2CH_3 , oxetan-3-ilo (o piridin-2-ilo),
 W^6 es $(CH_2)_2$, $(CH_2)_3$ o metil-oxetan-3-ilo,
 L^{14} y W^6 con el nitrógeno al que están unidos forman un pirrolidin-3-ilo,
 L^{15} y W^6 con el nitrógeno al que están unidos forman un pirrolidin-3-ilo,

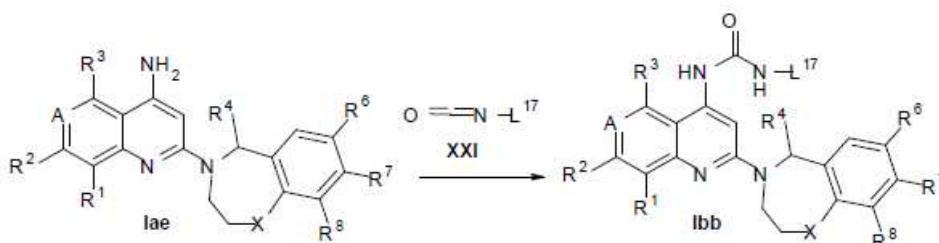
Los compuestos de interés Iba pueden obtenerse con arreglo al esquema 20. Partiendo de las aminas Iaz (obtenidas de modo similar a las Iac en el esquema 5 y Iaf, Iag en el esquema 7), por aminación reductora con varios aldehídos o cetonas se obtienen las aminas sustituidas Iba, en las que L¹⁶ es etilo o oxetan-3-ilo; por condensación de las aminas Iaz con 2-bromo-piridina se obtienen los compuestos Iba, en los que L¹⁶ es piridin-2-ilo.

5 Los compuestos de interés Iba pueden sintetizarse por aminación reductora de las Iaz con varios aldehídos o cetonas. Esta reacción puede efectuarse con un agente reductor adecuado, por ejemplo el triacetoxiborhidruro sódico o cianoborhidruro sódico, en un disolvente orgánico adecuado del tipo diclorometano, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, metanol o mezclas de los mismos, normalmente añadiendo tamices moleculares o ácido acético, a una temperatura entre temperatura ambiente y 70°C, durante un tiempo de 2 a 12 horas.

10 Los compuestos de interés Iba pueden obtenerse también por condensación de las aminas Iaz con 2-bromo-piridina. La reacción se realiza normalmente en N-metilpirrolidinona con tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, carbonato de cesio, a una temperatura entre 100°C y 150°C durante varias horas en atmósfera inerte.

15 Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Ibb (esquema 21)

Esquema 21

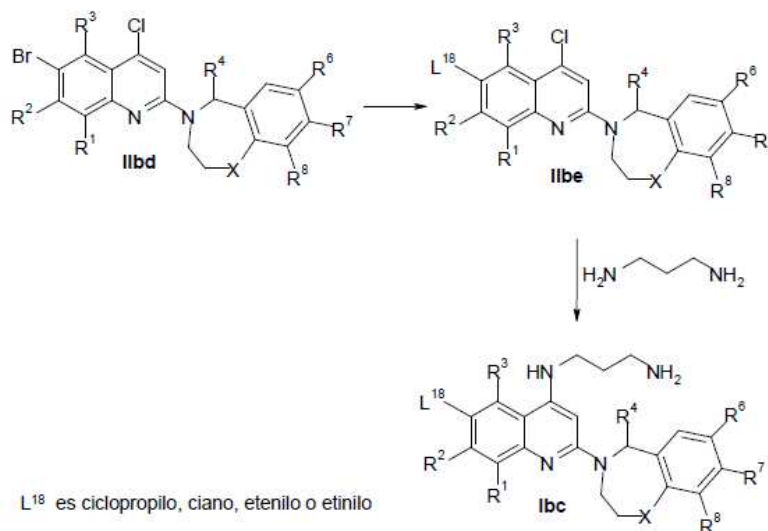


L¹⁷ es fenilo o etilo

20 Los compuestos de la fórmula Ibb pueden sintetizarse del modo descrito en el esquema 21. Las ureas Ibb pueden sintetizarse por reacción de las 4-amino-quinolinas Iae con los isocianuros XXI. La reacción puede llevarse a cabo por agitación de las 4-amino-quinolinas Iae con varios isocianuros XXI en presencia de una base adecuada, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente orgánico del tipo tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0°C y 50°C durante varias horas.

25 Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Ibc (esquema 22)

30 Esquema 22



L¹⁸ es ciclopropilo, ciano, etenilo o etinilo

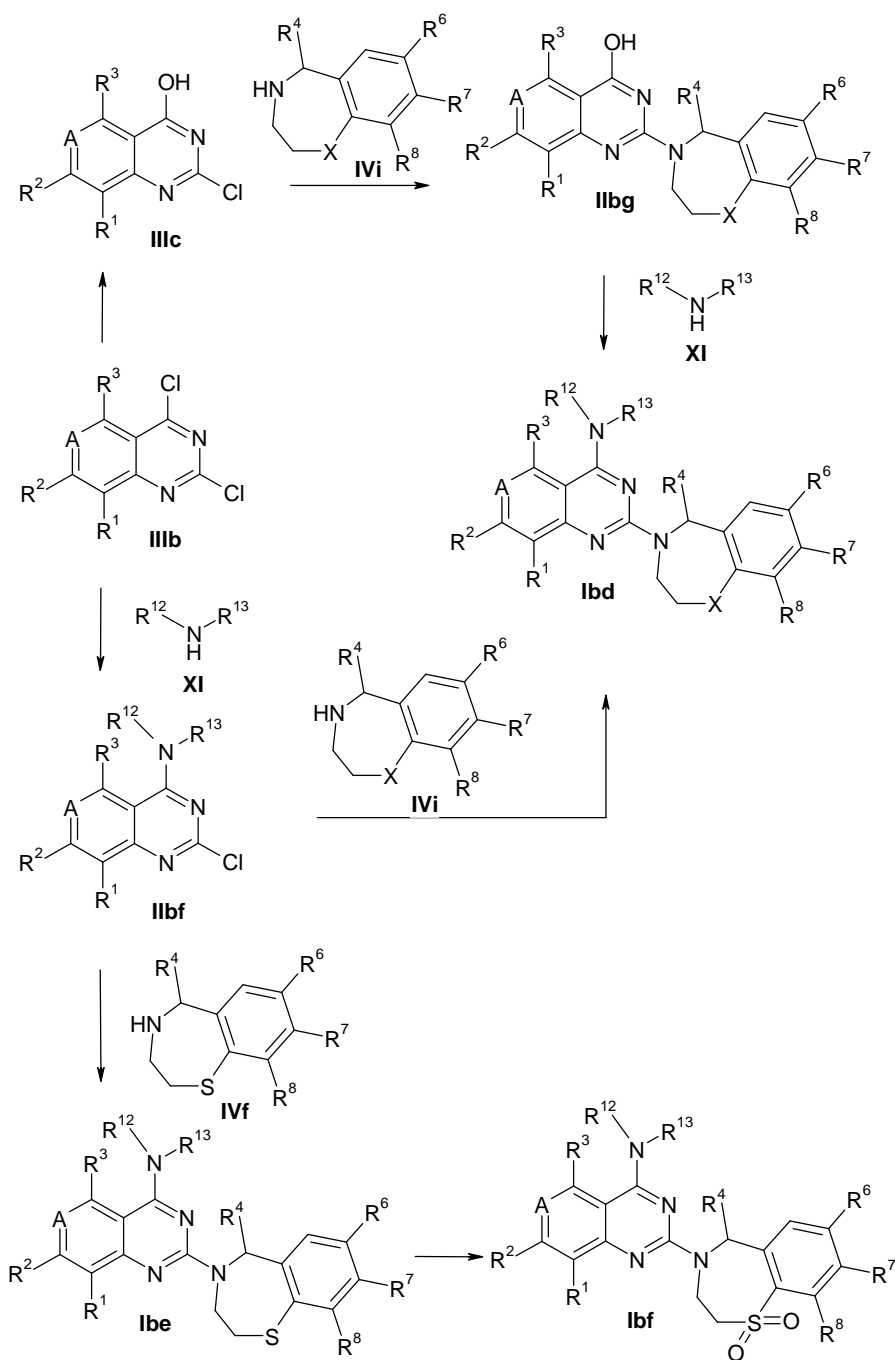
Los compuestos de interés de la fórmula Ibc pueden obtenerse con arreglo al esquema 22. Por reacción de los bromuros IIbd con varios ácidos organoborónicos o varios reactivos organometálicos se obtienen los compuestos IIbe. Por condensación de los IIbe con propano-1,3-diamina se obtienen los compuestos de interés de la fórmula Ibc.

- 5 Los compuestos IIbe pueden sintetizarse por reacción de los bromuros IIbd con varios ácidos organoborónicos o varios reactivos metálicos, por ejemplo el cianuro de cinc o reactivos organoestánicos. La reacción de los bromuros IIbd con varios ácidos organoborónicos puede efectuarse en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el tetra(trifenil-fosfino)paladio o acetato de paladio con un ligando fosfina, por ejemplo el 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno y una base del tipo carbonato potásico, en un disolvente adecuado del tipo tolueno, a 90°C durante 16
- 10 horas en atmósfera de argón. La reacción de los bromuros IIbd con varios reactivos organometálicos puede efectuarse en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el tetra(tri-fenilfosfino)-paladio, en un disolvente adecuado del tipo N,N-dimetil-formamida, a reflujo durante un tiempo de 1 a 2 horas en atmósfera de argón.

- 15 La condensación de los halógenos IIbe con propano-1,3-diamina puede efectuarse de modo similar a la condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con varias aminas XI en el esquema 5. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo con un catalizador de paladio, por ejemplo el bis(difenil-fosfino)ferrocenodichloropaladio(II), con un ligando fosfina, por ejemplo el 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, y una base adecuada del tipo tert-butóxido sódico, en un disolvente adecuado del tipo 1,4-dioxano, calentando a 120°C durante 2 horas por irradiación de microondas.

- 20 Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas Ibd, Ibe y Ibf (esquema 23)

Esquema 23



Los compuestos de interés Ibd, Ibe y Ibf pueden obtenerse con arreglo al esquema 23. Por hidrólisis de las 2,4-dicloro-quinozalinas IIIb se obtienen las 2-cloro-4-hidroxi-quinozalinas IIIc. Por condensación de las 2,4-dicloro-quinozalinas IIIb con varias aminas XI se obtienen las IIbf. Por condensación de las IIIc con benzoazapinas IVi y posterior condensación con varias aminas XI se obtienen los compuestos de interés Ibd. Por condensación de los IIbf con las benzoazapinas IVi se obtienen los compuestos de interés Ibd. Por condensación de los IIbf con benzotioazapinas IVf se obtienen los compuestos de interés Ibe. Por oxidación de los sulfuros de Ibe se obtienen los compuestos de interés Ibf.

Las 2-cloro-4-hidroxi-quinozalinas IIIc pueden sintetizarse por hidrólisis de las 2,4-dicloro-quinozalinas IIIb. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo hidróxido sódico, en un disolvente adecuado del tipo tetrahidrofurano, agua o mezclas de los mismos, a temperatura ambiente durante varias horas.

Las 4-hidroxi-quinozalinas IIbg pueden sintetizarse por condensación de las IIIc con las benzoazapinas IVi. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente adecuado del tipo tolueno o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 110°C y 160°C por irradiación de microon-

das durante un tiempo de 30 minutos a 2 horas. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo a una temperatura elevada, por ejemplo a reflujo, durante una noche sin irradiación de microondas.

5 Las 2-cloro-4-amino-quinozalininas Ibf pueden sintetizarse por condensación de las IIIb con varias aminas XI. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente adecuado del tipo metanol, tetrahidrofurano, diclorometano o mezclas de los mismos, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente durante varias horas.

10 Los compuestos de interés Ibd pueden sintetizarse por condensación de las IIbg con varias aminas XI. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, con reactivos adecuados de condensación, por ejemplo el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio, en un disolvente adecuado del tipo N,N-dimetilformamida, a temperatura ambiente durante varias horas.

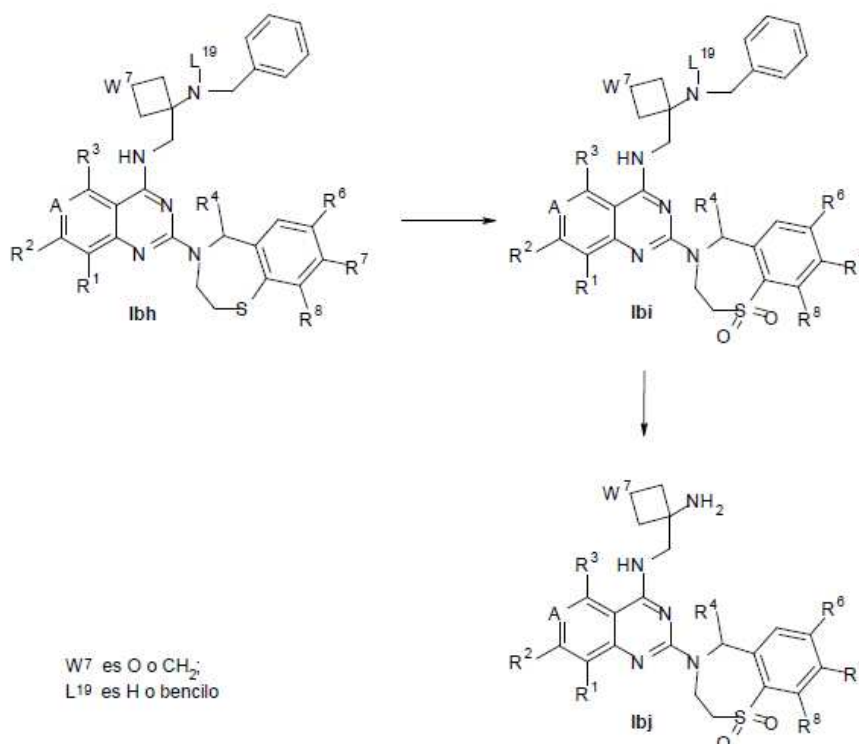
15 Como alternativa, los compuestos de interés Ibd pueden obtenerse por condensación de los IIbf con benzoazapinas IVi. La reacción puede llevarse a cabo con o sin una base, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente adecuado del tipo n-butanol o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 130°C y 160°C, durante un tiempo de 30 minutos a varias horas, por irradiación de microondas. Como alternativa, esta reacción puede efectuarse con trietilamina en n-butanol en un tubo sellado a una temperatura más baja, durante varias horas, normalmente a 100°C durante 4 horas.

20 Los compuestos de interés Ibe pueden sintetizarse por condensación de las IIbf con las benzotioazapinas IVf. La reacción puede llevarse a cabo sin base o con una base adecuada, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente adecuado del tipo n-butanol o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 130°C y 160°C, durante varias horas por irradiación de microondas.

25 Los compuestos de interés Ibf pueden sintetizarse por oxidación de los Ibe. La reacción puede llevarse a cabo con el ácido 3-cloroperoxibenzoico en diclorometano u Oxone, en una mezcla de disolventes, por ejemplo metanol y tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente durante varias horas.

30 Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Ibj (esquema 24)

Esquema 24



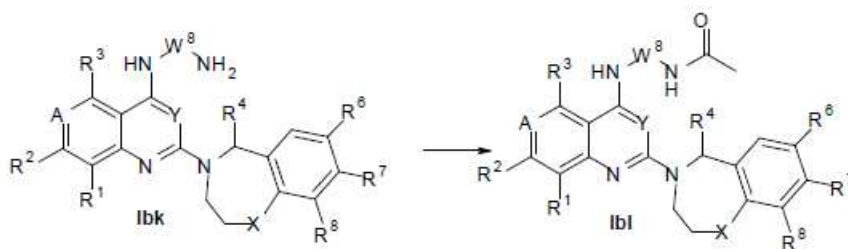
35 Los compuestos de interés Ibj pueden obtenerse con arreglo al esquema 24. Partiendo de los Ibh (obtenidos de modo similar a los Ibe en el esquema 23), por oxidación con un oxidante apropiado se obtienen los compuestos Ibi. Con la posterior desbencilación se generan las aminas Ibj.

Los Ibi pueden sintetizarse por oxidación de los Ibh. La reacción puede llevarse a cabo con un oxidante apropiado, por ejemplo el ácido 3-cloroperoxibenzoico, peróxido de hidrógeno, peryodato sódico o permanganato potásico, en un disolvente adecuado del tipo diclorometano, ácido acético, agua o una mezcla de los mismos, normalmente a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante varias horas.

Los compuestos Ibj pueden sintetizarse por desbencilación estándar de los Ibi. La reacción puede llevarse a cabo con paladio sobre carbón, hidróxido de paladio sobre carbón u óxido de platino, normalmente con un ácido, por ejemplo el ácido acético o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado del tipo metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo o mezclas de los mismos, a temperatura ambiente, con presión de hidrógeno durante varias horas.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Ibl (esquema 25)

Esquema 25

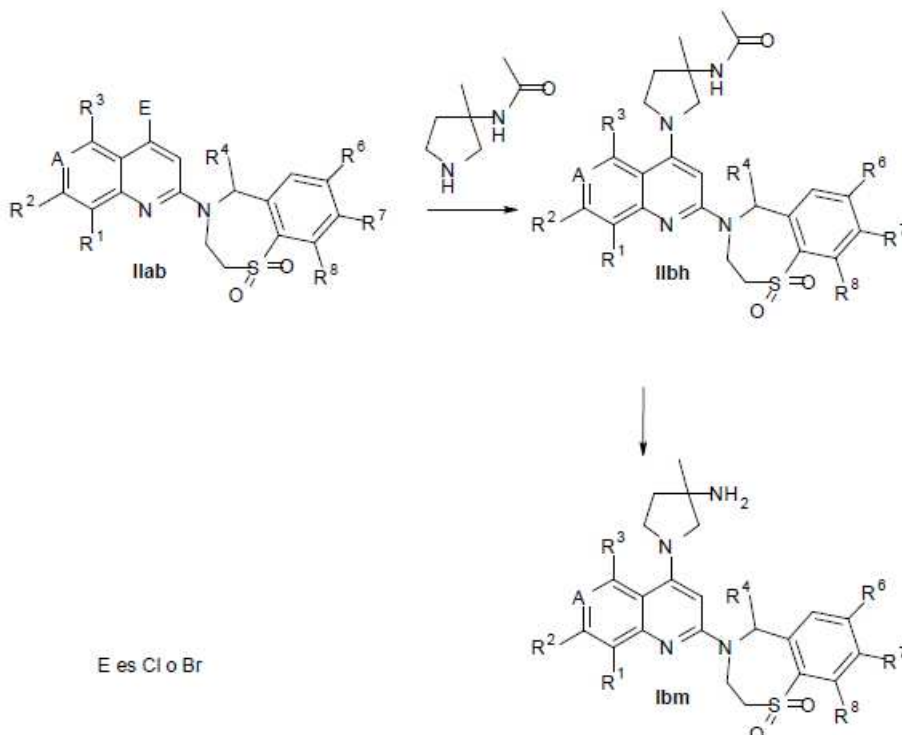


W⁸ es CH₂)₂, (CH₂)₃ u oxetan-3-ilmetilo.

Los compuestos de interés Ibl pueden obtenerse con arreglo al esquema 25. Partiendo de las aminas Ibk (obtenidas de modo similar a las lac en el esquema 5 y Ibf en el esquema 23), por acilación con anhídrido acético o cloruro de acetilo se obtienen las acetamidas Ibl. La reacción puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo la trietilamina o piridina, en un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo el diclorometano, tetrahidrofurano o piridina, a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante varias horas.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Ibm (esquema 26)

Esquema 26



E es Cl o Br

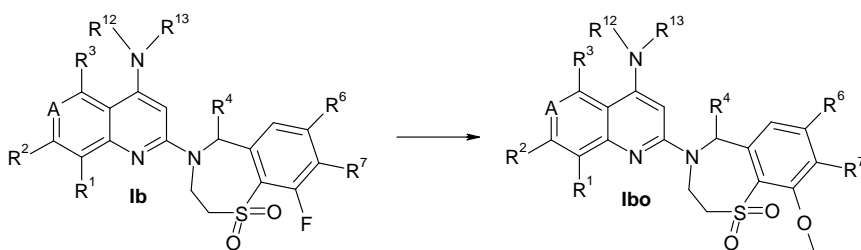
Los compuestos de interés Ibm pueden obtenerse con arreglo al esquema 26. Por condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con la N-(3-metil-pirrolidin-3-il)-acetamida se obtienen los compuestos IIbh. Por desacetilación de IIbh se obtienen los compuestos de interés Ibm.

- 5 Los compuestos IIbh pueden sintetizarse por condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con N-(3-metil-pirrolidin-3-il)-acetamida. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador metálico o en ausencia de un catalizador metálico de modo similar a la condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con varias aminas XI en el esquema 5. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo con 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenodichloropaladio(II) y tert-butóxido sódico en 1,4-dioxano a 120°C durante 1,5 horas por irradiación de microondas.

Los compuestos de interés Ibm pueden sintetizarse por desacetilación de los IIbh. La reacción puede llevarse a cabo con ácido clorhídrico 2 N a 100°C durante 16 horas.

- 15 Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Ibo (esquema 27)

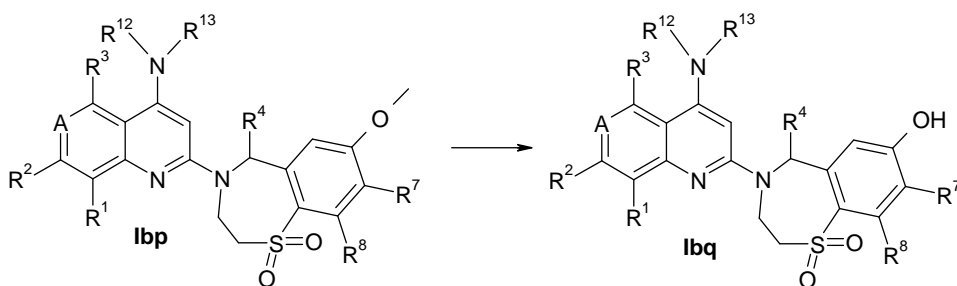
Esquema 27



- 20 Los compuestos de interés Ibo pueden obtenerse con arreglo al esquema 27. A partir de los fluoruros Ibf, se sustituye el flúor por un grupo metoxi, obteniéndose el compuesto Ibo. La reacción puede llevarse a cabo por calentamiento de fluoruros con metóxido sódico en metanol, normalmente a 100°C durante 20 minutos por irradiación de microondas.

- 25 Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Ibp (esquema 28)

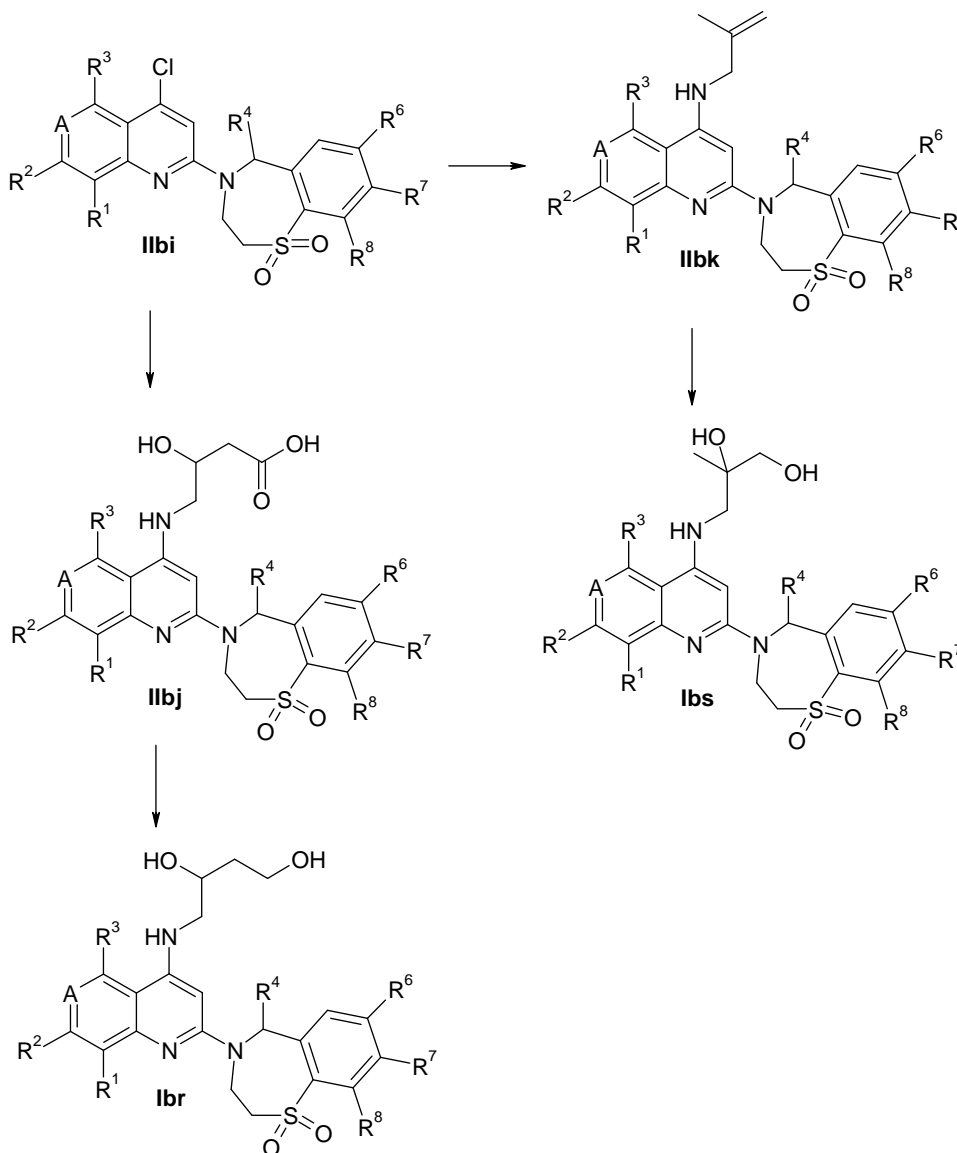
Esquema 28



- 30 Los compuestos de interés Ibpq pueden obtenerse con arreglo al esquema 28. Por desmetilación de los metoxibenzenos Ibp se obtienen los fenoles Ibpq. La reacción puede llevarse a cabo por calentamiento de los Ibp con hidróxido potásico en sulfóxido de dimetilo, normalmente a 100°C durante 20 minutos por irradiación de microondas.

Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas Ibr y lbs (esquema 29)

Esquema 29



5 Los compuestos de interés lbr y lbs pueden obtenerse con arreglo al esquema 29. Por condensación de las 4-cloroquinolinas IIbi con ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico y posterior reducción de los ácidos IIbj se obtienen los 1,3-dioles lbr. Por condensación de las 4-cloroquinolinas IIbi con 2-metil-alil-amina y posterior dihidroxilación de los alquenos IIbk se obtienen los 1,2-dioles lbs.

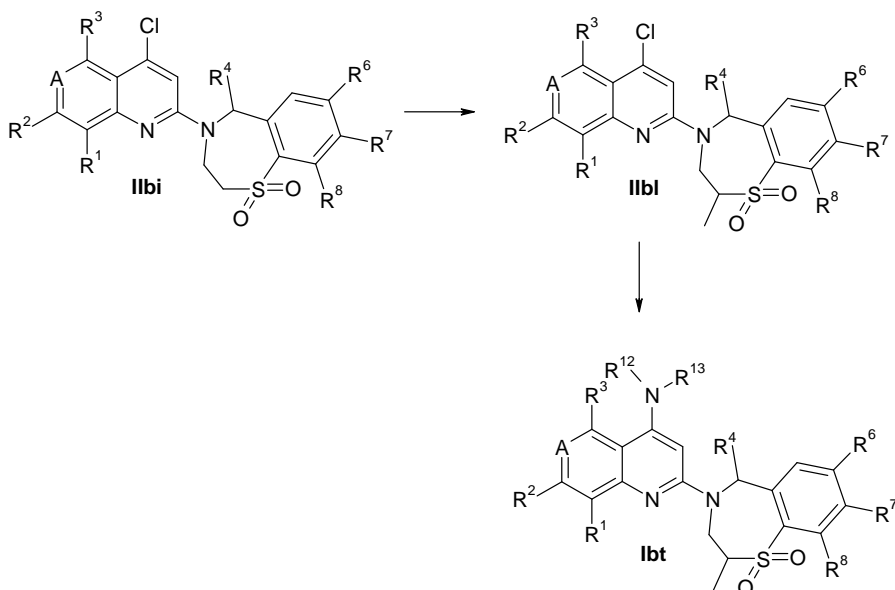
10 Los ácidos IIbj pueden obtenerse por condensación de las 4-cloroquinolinas IIbi con el ácido 4-amino-3-hidroxi-butírico. Los alquenos IIbk pueden obtenerse por condensación de las 4-cloroquinolinas IIbi con la 2-metil-alilamina. La reacción de condensación puede efectuarse por calentamiento las 4-cloroquinolinas IIbi con aminas en un disolvente orgánico adecuado, del tipo 1-metil-2-pirrolidiona, a una temperatura elevada, normalmente a 160°C, durante 16 horas.

15 Los 1,3-dioles lbr pueden sintetizarse por reducción de los ácidos IIbj. La reacción puede llevarse a cabo tratando los ácidos con borhidruro sódico en presencia de yodo en tetrahidrofurano, normalmente a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante 16 horas.

20 Los 1,2-dioles lbs pueden sintetizarse por dihidroxilación de los alquenos IIbk. La reacción puede llevarse a cabo tratando los alquenos con el N-óxido de la 4-metilmorfolina monohidratado y tetróxido de osmio en acetona a temperatura ambiente durante 1 hora.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula lbt (esquema 30)

Esquema 30



- 5 Los compuestos de interés Ibt pueden obtenerse con arreglo al esquema 30. Partiendo de los IIbi, por alquilación con yoduro de metilo y posterior condensación con varias aminas se obtienen los compuestos de interés Ibt.

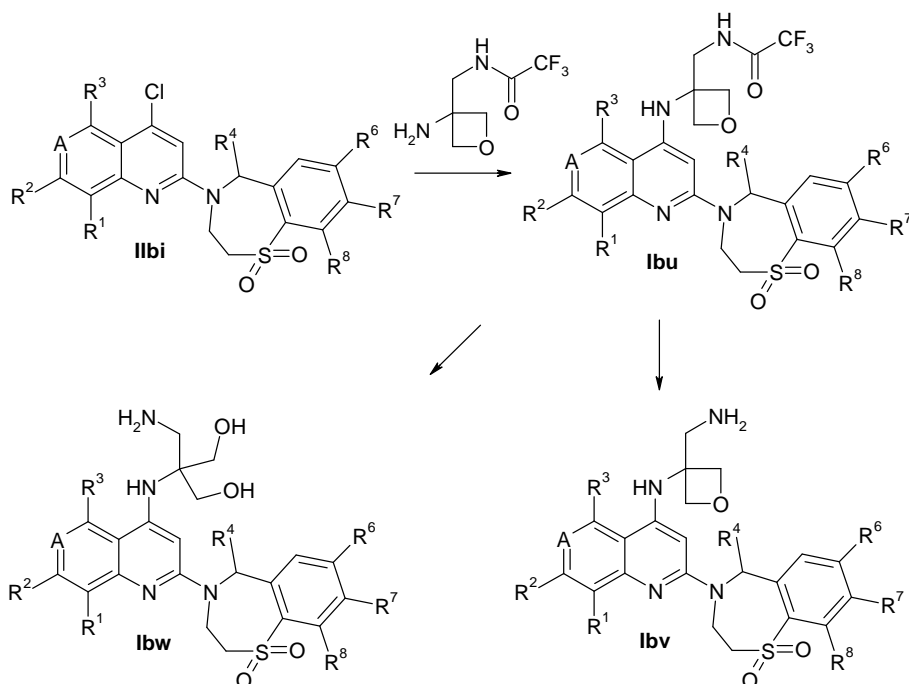
Los compuestos IIbl pueden sintetizarse por alquilación de los IIbi con yoduro de metilo. Con preferencia, los compuestos pueden obtenerse por desprotonación de α -H de la sulfona y posterior reacción con yoduro de metilo. La desprotonación de α -H de sulfona puede efectuarse tratando la sulfona IIbi con n-butil-litio en tetrahidrofurano a -78°C en atmósfera de argón durante 1 hora. La reacción con yoduro de metilo puede realizarse añadiendo el yoduro de metilo a la mezcla reaccionante anterior a -78°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante una noche.

- 15 Los compuestos de interés Ibt pueden sintetizarse por condensación de las IIbl con varias aminas. La reacción puede llevarse a cabo de modo similar a la condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con varias aminas XI en el esquema 5. La reacción puede realizarse con preferencia por calentamiento una mezcla de IIbl y varias aminas con o sin disolvente orgánico, por ejemplo N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidin-2-ona o alcohol n-butílico, por irradiación de microondas a 140-160°C durante 1-3 horas.

20

Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas Ibu, Ibv y Ibw (esquema 31)

Esquema 31



5 Los compuestos de interés Ibu, Ibv y Ibw pueden obtenerse con arreglo al esquema 31. Por condensación de las 4-cloroquinolinas Ibi con N-(3-amino-oxetan-3-ilmetil)-2,2,2-trifluor-acetamida se obtienen los compuestos Ibu. Por desprotección estándar del trifluoracetilo del Ibu se generan los compuestos Ibv. Por desprotección del trifluoracetilo e hidrólisis del Ibu se obtiene el compuesto Ibw.

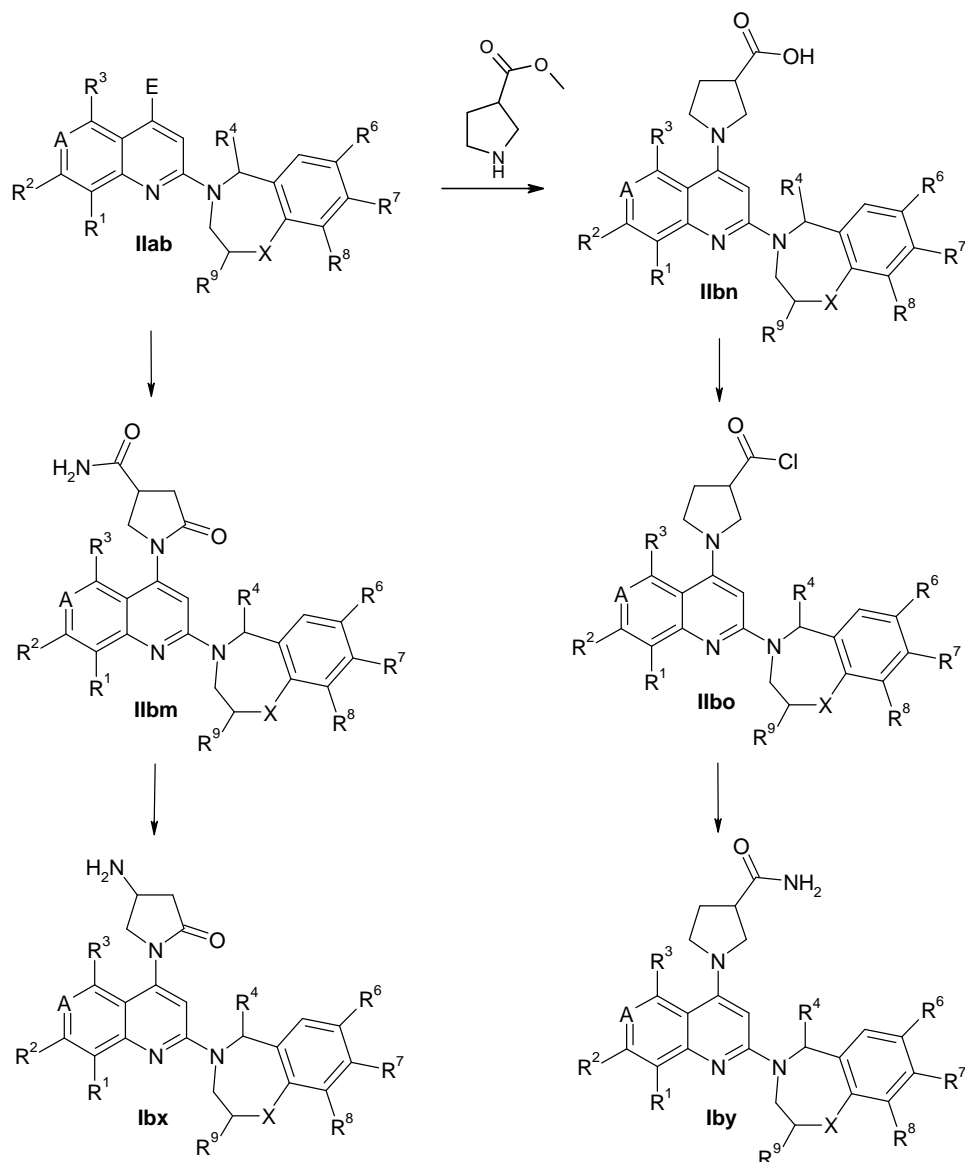
10 Los compuestos Ibu pueden sintetizarse por condensación de las 4-cloroquinolinas Ibi con N-(3-amino-oxetan-3-ilmetil)-trifluor-acetamida. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo [1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno]dicloropaladio(II), (trifenilfosfina)dicloropaladio(II), acetato de paladio (II) o tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), en combinación con un ligando fosfina, por ejemplo bis(difenilfosfina)ferroceno, triciclohexilfosfina o 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)-xanteno, con una base adecuada, por ejemplo el tert-butóxido sódico, en un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo el 1,4-dioxano o N,N-dimetilformamida, a 100-150°C, durante 1-3 horas por irradiación de microondas. Como alternativa, las reacciones pueden efectuarse a una temperatura elevada, por ejemplo 100-140°C, durante un período de reacción prolongado sin irradiación de microondas.

20 Los compuestos Ibv pueden sintetizarse por desprotección estándar del trifluoracetilo del Ibu. La reacción puede llevarse a cabo con carbonato potásico, en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de metanol y agua, a temperatura ambiente durante varias horas.

Los compuestos Ibw pueden sintetizarse por desprotección del trifluoracetilo e hidrólisis del Ibu. La reacción se efectúa normalmente con una solución de amoníaco en metanol a temperatura ambiente durante varias horas.

25 Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas Ibx y Iby (esquema 32)

Esquema 32



- 5 Los compuestos de interés **lbx** y **lby** pueden obtenerse con arreglo al esquema 32. Por condensación estándar de los compuestos **llab** con la amida del ácido 5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico se obtienen los compuestos **llbm**, que por un reordenamiento posterior de las amidas **llbm** dan lugar a las aminopirrolidinas **lbx**. Por condensación de los halógenos **llab** con el pirrolidina-3-carboxilato de metilo se obtienen los compuestos **llbn**. Por conversión de los **llbn** en los cloruros de acilo **llbo** y posterior tratamiento con amoníaco se obtienen los compuestos de interés **lby**.
- 10 Las amidas **llbm** pueden sintetizarse por una reacción de condensación, mediada con catalizador de cobre, del compuesto **llab** con la amida del ácido 5-oxo-pirrolidina-3-carboxílico. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una fuente de cobre, por ejemplo el yoduro de cobre (I) y un ligando del tipo 2,2'-bipiridina, L-prolina, N,N-dimetil-glicina, etilenglicol o trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina, con una base adecuada del tipo trietilamina, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, tert-butóxido sódico, tert-butóxido potásico, hidruro sódico o 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]undec-7-eno. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico adecuado del tipo dimetiléter del dietilenglicol, tolueno, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o 1-metil-pirrolidin-2-ona, a una temperatura entre 100°C y 180°C durante varias horas por irradiación de microondas. Como alternativa, las reacciones pueden efectuarse a una temperatura de 130°C durante un período de reacción prolongado sin irradiación de microondas.
- 20 Las aminopirrolidinas **lbx** pueden sintetizarse por reordenamiento de las amidas **llbm**. La reacción puede efectuarse normalmente en presencia de (diacetoyodo)benceno en una mezcla de acetonitrilo y agua a temperatura ambiente durante varias horas.

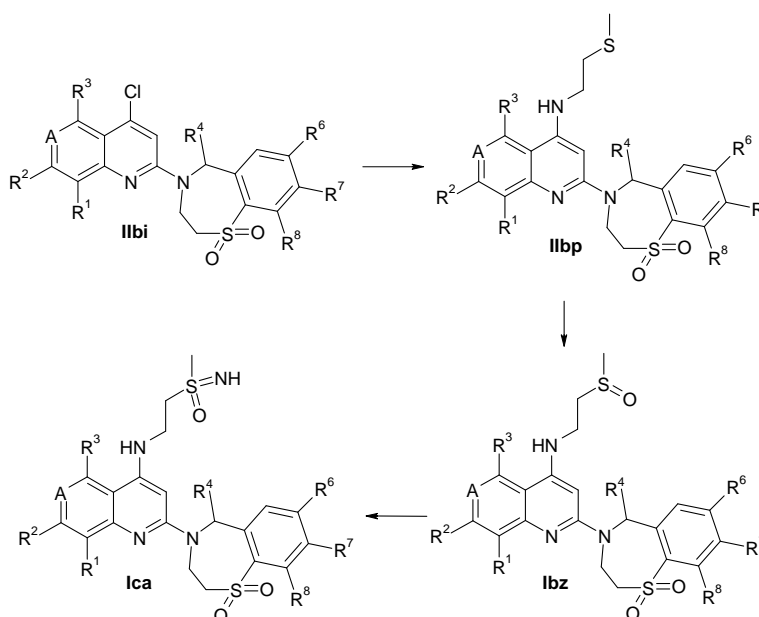
Los ácidos **IIbn** pueden sintetizarse por condensación de los halógenos **IIab** con pirrolidina-3-carboxilato de metilo. La reacción puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo la diisopropiltilamina, sin disolvente, a 140°C, durante 1,5 horas, por irradiación de microondas.

5 Los cloruros de acilo **IIbo** pueden sintetizarse por cloración de los **IIbn**. La reacción puede llevarse a cabo por ejemplo con dicloruro de oxalilo en presencia de N,N-dimetil-formamida, en un disolvente adecuado del tipo diclorometano a 0°C a temperatura ambiente durante 16 horas.

10 Los compuestos de interés **Iby** pueden sintetizarse por reacción de **IIbo** con amoníaco. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente apropiado, por ejemplo diclorometano, entre 0°C y temperatura ambiente durante 16 horas.

Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas **Ibz** y **Ica** (esquema 33)

Esquema 33



15 Los compuestos de interés **Ibz** y **Ica** pueden obtenerse con arreglo al esquema 33. Partiendo de **IIbi**, por condensación con 2-metilsulfanil-etilamina se obtienen los sulfuros **IIbp**. Por oxidación selectiva de los sulfuros **IIbp** se obtienen los sulfóxidos **Ibz**. Por iminación de los sulfóxidos y posterior hidrólisis se obtienen los compuestos de interés **Ica**.

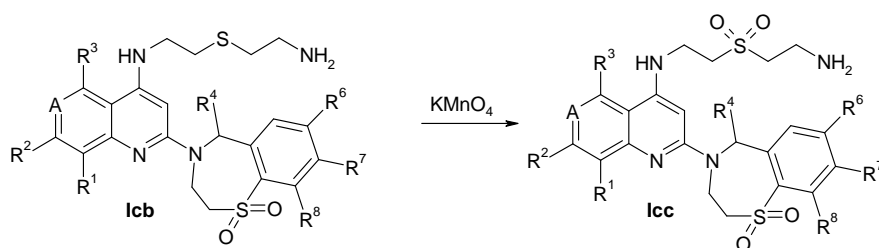
20 Los sulfuros **IIbp** pueden sintetizarse por condensación de las 2-benzoazapina-4-cloroquinolinas **IIbi** con 2-metilsulfanil-etilamina. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio de modo similar a la condensación de las 4-halogeno-quinolinas **IIab** con varias aminas **XI** en el esquema 5. Normalmente la reacción puede llevarse a cabo en presencia de tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), 2-(diciclohexilfosfino)-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo y tert-butóxido sódico, en 1,4-dioxano por irradiación de microondas a 100°C durante 1,5 horas.

25 Los sulfóxidos **Ibz** pueden sintetizarse por oxidación de los sulfuros **IIbp**. La reacción puede efectuarse con preferencia con un agente oxidante estándar, por ejemplo el peróxido de hidrógeno, en un disolvente orgánico adecuado del tipo ácido acético, a temperatura ambiente durante varias horas.

30 Los compuestos de interés **Ica** pueden sintetizarse por iminación de sulfóxidos catalizada con metales y posterior hidrólisis. La iminación de sulfóxidos puede efectuarse tratando los sulfóxidos con acetato de rodio (II) y trifluoroacetamida o sulfonilamidas en combinación con diacetato de yodobenceno y óxido magnésico en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche, se emplea con preferencia la trifluoroacetamida. La hidrólisis puede efectuarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo el carbonato potásico, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en metanol a reflujo durante 30 minutos a varias horas.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula **Icc** (esquema 34)

40 Esquema 34



Los compuestos de interés Icc pueden obtenerse con arreglo al esquema 34. Partiendo de los sulfuros Icb (obtenidos de modo similar a los compuestos Iac en el esquema 5), por oxidación de los sulfuros se obtienen los compuestos de interés Icc.

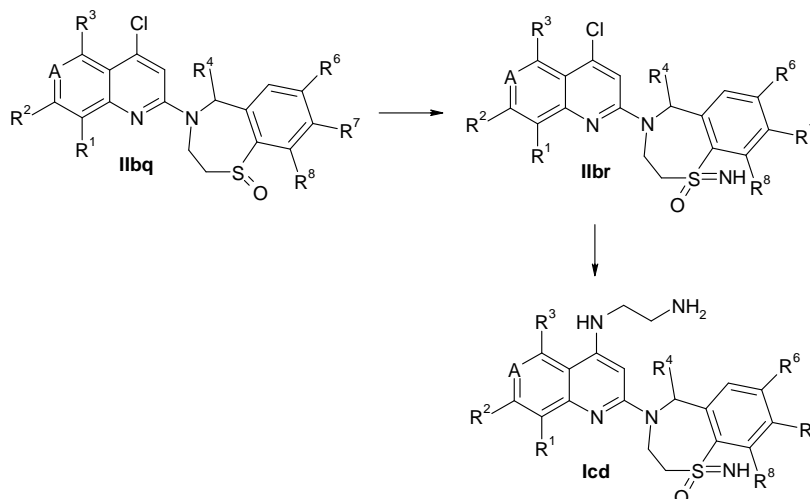
5

Los compuestos de interés Icc pueden sintetizarse por oxidación de los sulfuros Icb. La reacción puede llevarse a cabo de modo similar a la oxidación de las quinolinas IIac en el esquema 4. Normalmente la reacción puede llevarse a cabo tratando los sulfuros con permanganato potásico en ácido acético a temperatura ambiente durante un tiempo de 30 minutos a varias horas.

10

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Icd (esquema 35)

Esquema 35



15

Los compuestos de interés Icd pueden obtenerse con arreglo al esquema 35. Partiendo de los sulfóxidos IIbq, por iminación de sulfóxidos catalizada con metales y posterior hidrólisis se obtienen las sulfoximinas IIbr. Por condensación de las IIbr con varias aminas se obtienen los compuestos de interés Icd.

20

Las sulfoximinas pueden sintetizarse por iminación de los sulfóxidos IIbq y posterior hidrólisis. La iminación de los sulfóxidos puede efectuarse tratando los sulfóxidos con acetato de rodio (II) y trifluoracetamida o sulfonilamidas en combinación con diacetato de yodobenceno y óxido magnésico en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche, se emplea con preferencia la trifluoracetamida. La hidrólisis puede efectuarse en presencia de una base adecuada, por ejemplo el carbonato potásico, hidróxido sódico, hidróxido potásico o metóxido sódico en metanol a reflujo durante un tiempo de 30 minutos a varias horas.

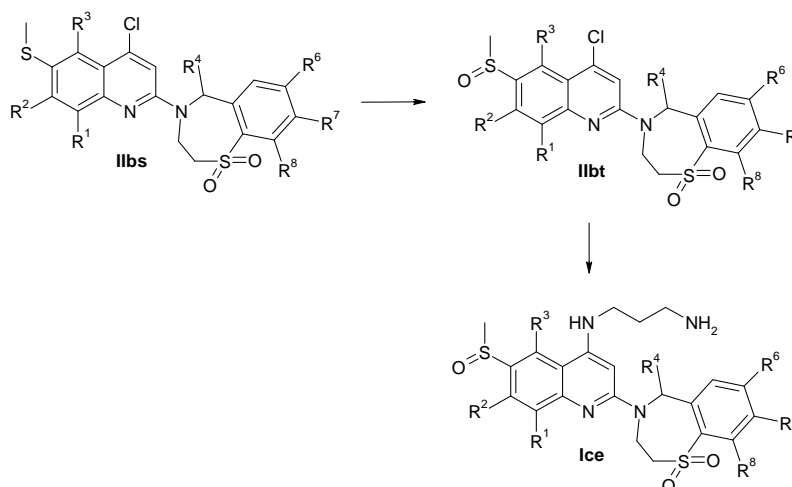
25

Los compuestos de interés Icd pueden sintetizarse por condensación de los compuestos IIbr con 1,2-etilendiamina. La reacción puede llevarse a cabo de modo similar a la condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIac con varias aminas XI en el esquema 5. Normalmente la reacción puede llevarse a cabo con o sin disolvente orgánico, por ejemplo N,N-dimetil-formamida, 1-metilpirrolidin-2-ona o alcohol n-butílico, a una temperatura entre 140°C y 160°C por irradiación de microondas durante un tiempo de 1 a 3 horas.

30

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Ice (esquema 36)

Esquema 36



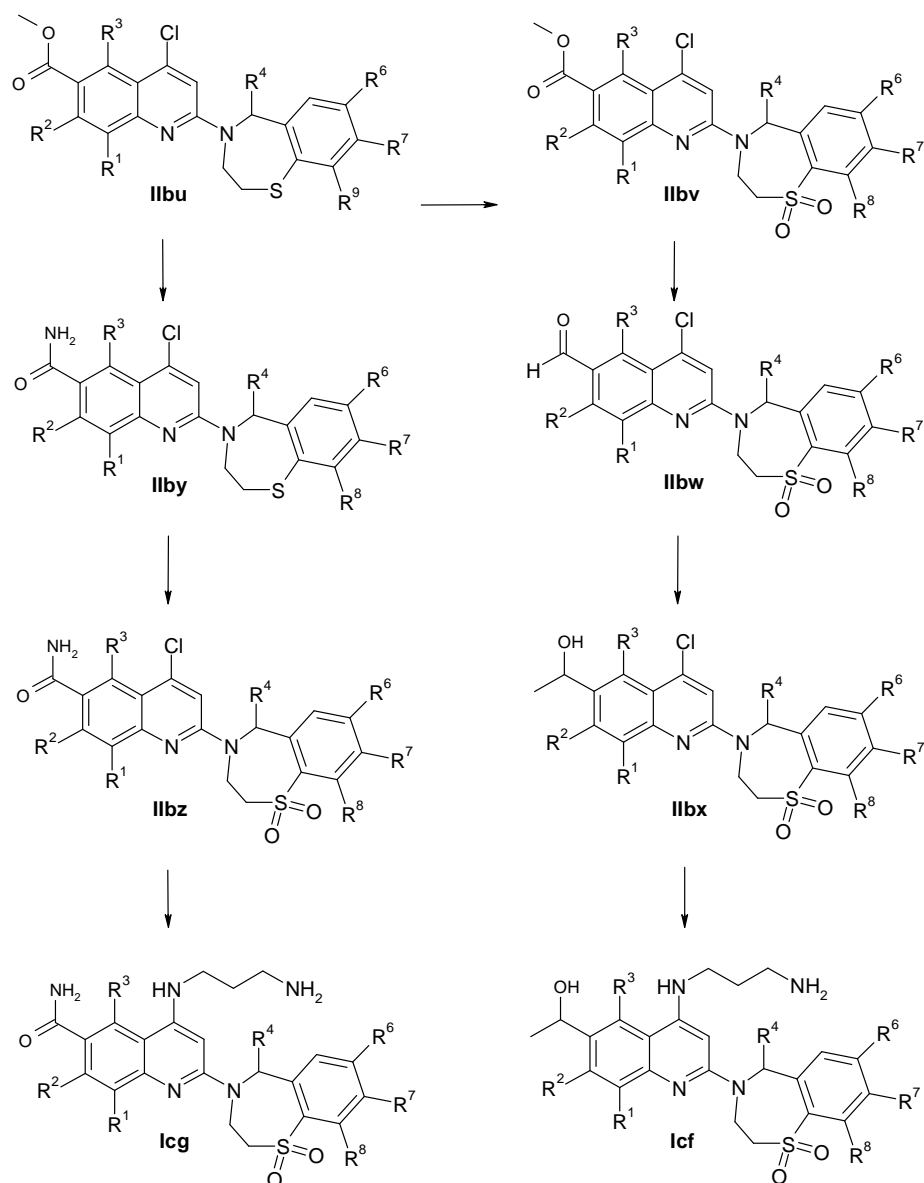
- 5 Los compuestos de interés Ice pueden obtenerse con arreglo al esquema 36. Por oxidación de los sulfuros IIbs y posterior condensación de las IIbt con propano-1,3-diamina se obtienen los compuestos de interés Ice.

10 Los sulfóxidos IIbt pueden sintetizarse por oxidación de los sulfuros IIbs. La reacción puede llevarse a cabo con un reactivo oxidante apropiado, por ejemplo el ácido m-cloro-perbenzoico, en un disolvente adecuado del tipo dicloro-metano a 0°C durante 20 minutos.

15 Los compuestos de interés Ice pueden sintetizarse por condensación de los IIbt con propano-1,3-diamina. La reacción puede llevarse a cabo de modo similar a la condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIac con varias aminas XI en el esquema 5. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo tratando una mezcla de IIbt y propano-1,3-diamina sin ninguna base y sin disolvente a 150°C durante 1 hora por irradiación de microondas.

Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas Icf y Icg (esquema 37)

Esquema 37



Los compuestos de interés Icg y Icf pueden obtenerse con arreglo al esquema 37. Por aminación de los IIbu se obtienen las amidas IIby. Por oxidación de los sulfuros IIby se obtienen las sulfonas IIbz. Por condensación de las IIbz con propano-1,3-diamina se obtienen los compuestos de interés Icg. Por oxidación de los sulfuros IIbu se obtienen las sulfonas IIbv. Por reducción de los carboxilatos IIbv y posterior oxidación de Swern se obtienen los aldehídos IIbw. Por metilación de IIbw y posterior condensación con propano-1,3-diamina se obtienen los compuestos de interés Icf.

Las amidas IIby pueden sintetizarse por aminación de los IIbu. La reacción puede llevarse a cabo en una solución de amoníaco en un disolvente adecuado del tipo metanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos en un tubo sellado a una temperatura entre 100°C y 150°C durante varias horas, normalmente a 120°C durante 16 horas.

Las sulfonas IIbz pueden sintetizarse por oxidación de los sulfuros IIby. La reacción puede llevarse a cabo de modo similar a la oxidación de las quinolinas IIac en el esquema 4. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo con el ácido m-cloroperbenzoico en diclorometano a 0°C durante 2 horas.

Los compuestos de interés Icg pueden sintetizarse por condensación de los IIbz con propano-1,3-diamina. La reacción puede llevarse a cabo de modo similar a la condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIac con varias aminas XI en el esquema 5. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo tratando una mezcla de IIbz y propano-1,3-diamina sin ninguna base y sin disolvente a 120°C durante 1 hora por irradiación de microondas.

Las sulfonas IIbv pueden sintetizarse por oxidación de los sulfuros IIbu. La reacción puede llevarse a cabo de modo similar a la oxidación de quinolinas IIac en el esquema 4. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo con el ácido m-cloroperbenzoico en diclorometano a 0°C durante 1 hora.

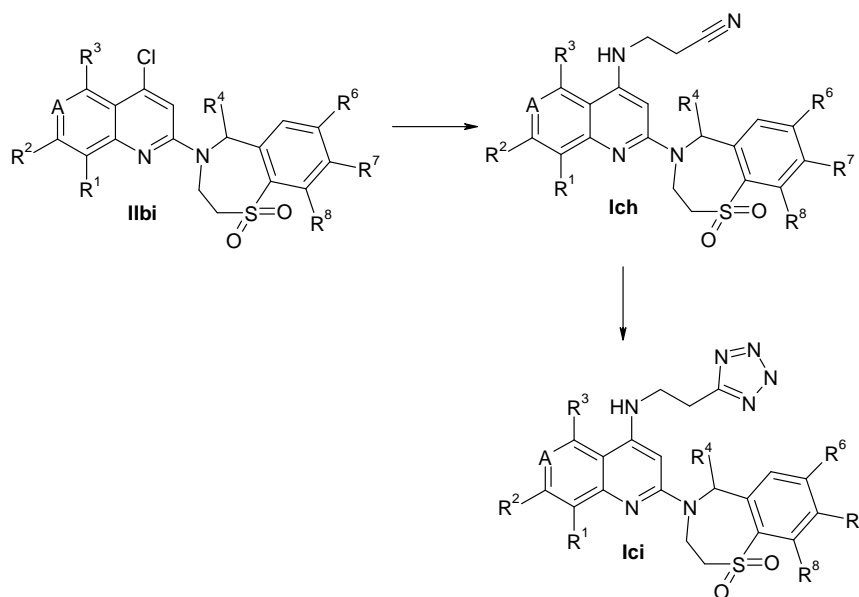
5 Los aldehídos IIbw pueden sintetizarse por reducción de los carboxilatos IIbv y posterior oxidación de Swern. La reducción puede efectuarse con un agente reductor estándar por ejemplo el borhidruro sódico, en un disolvente adecuado del tipo tetrahidrofurano, a reflujo durante un tiempo de varias horas a varios días, normalmente 60 horas. La oxidación de Swern puede efectuarse con dicloruro de oxalilo y sulfóxido de dimetilo en presencia de trietilamina, en un disolvente adecuado del tipo diclorometano, a -78°C, después a temperatura ambiente durante un tiempo de 1 a varias horas.

Las 6-(1-hidroxietil)quinolinas IIbx pueden sintetizarse por metilación de IIbw. La reacción puede llevarse a cabo con un reactivo metilante, por ejemplo el bromuro de metil-magnesio, en tetrahidrofurano a una temperatura inferior a 12°C durante un tiempo de 10 minutos a varias horas.

15 Los compuestos de interés Icg pueden sintetizarse por condensación de las IIbw con propano-1,3-diamina. La reacción puede llevarse a cabo de modo similar a la condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIac con varias aminas XI en el esquema 5. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo sin ningún catalizador metálico y sin disolvente, a 150°C durante 1,5 horas por irradiación de microondas.

20 Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas Ich y Ici (esquema 38)

Esquema 38



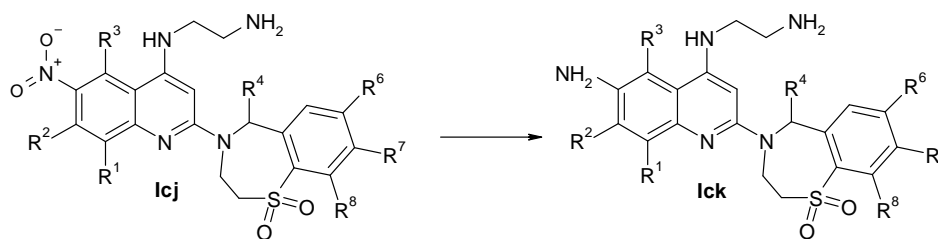
25 Los compuestos de interés Ici pueden obtenerse con arreglo al esquema 38. Por condensación estándar de las IIbi con 3-amino-propionitrilo se obtienen los compuestos ICh, por ciclación de nitrilos con azida sódica se obtienen los tetrazoles Ici.

30 Los nitrilos ICh pueden sintetizarse por una reacción de condensación de los cloruros IIbi con el 3-amino-propionitrilo. La reacción puede llevarse a cabo de modo similar a la condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIac con varias aminas XI en el esquema 5. Normalmente, la reacción puede llevarse a cabo por calentamiento con tri(dibencilideno-acetona)dipaladio(0), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y tert-butóxido sódico en tolueno a 110°C durante una noche.

35 Los tetrazoles Ici pueden sintetizarse por ciclación de los nitrilos ICh con azida sódica. La reacción puede llevarse a cabo normalmente en presencia de azida sódica y cloruro amónico en N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 60°C y 100°C, normalmente a 80°C, durante varias horas.

40 Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Ick (esquema 39)

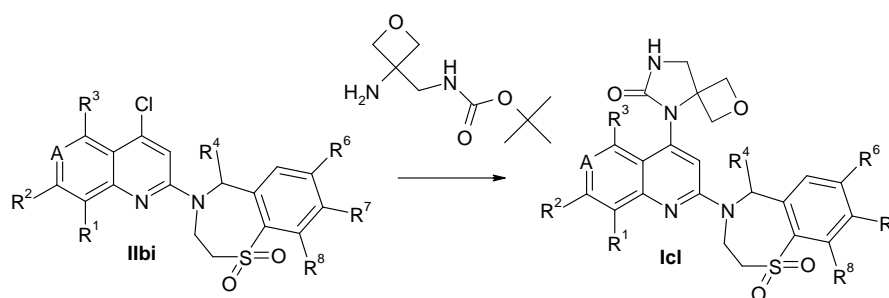
Esquema 39



Los compuestos de la fórmula Ick pueden obtenerse con arreglo al esquema 39. Por reducción de las 6-nitro-quinolinas Icj se obtienen las 6-amino-quinolinas Ick. La reacción puede llevarse a cabo con cloruro estanoso en metanol a reflujo durante una noche.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Icl (esquema 40)

Esquema 40



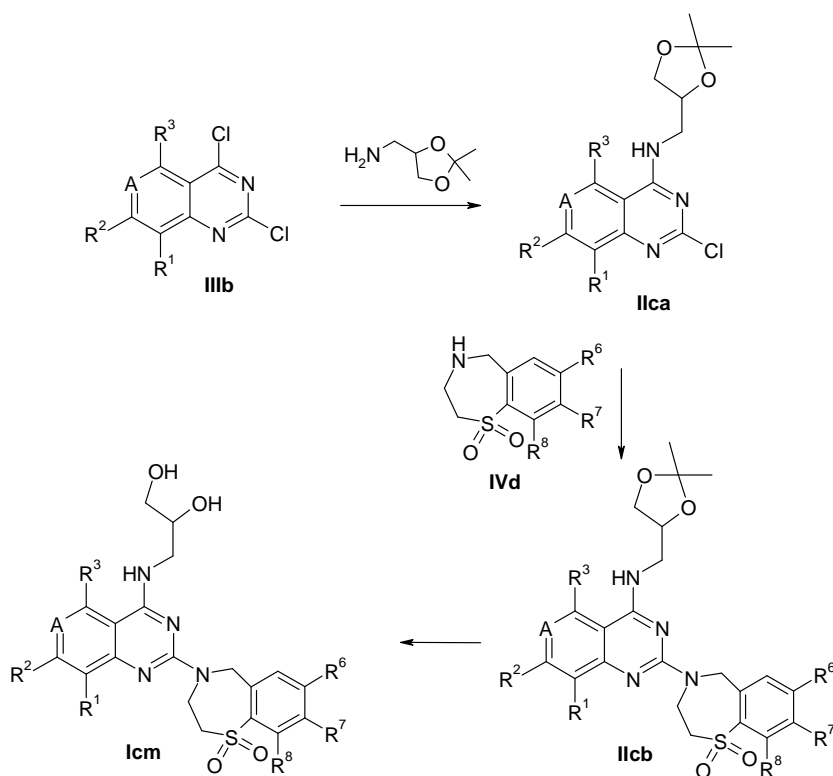
10

Los compuestos de interés Icl pueden obtenerse con arreglo al esquema 40. Partiendo de los Ibii, por condensación con (3-amino-oxetan-3-ilmetil)-carbamato de tert-butilo se obtienen los compuestos espiro Icl. Esta reacción puede efectuarse en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el (trifenilfosfina)dicloropaladio(II), [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), acetato de paladio(II) o tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), con un ligando fosfina, por ejemplo 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo, bis(difenilfosfino)ferroceno, triciclohexilfosfina o 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, con una base adecuada del tipo tert-butóxido sódico, en un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo tolueno, dioxano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 100°C y 150°C durante un tiempo de 1 a 3 horas por irradiación de microondas. Como alternativa, las reacciones pueden efectuarse a una temperatura de 100°C a 140°C durante un período de reacción prolongado sin irradiación de microondas.

20

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Icm (esquema 41)

Esquema 41



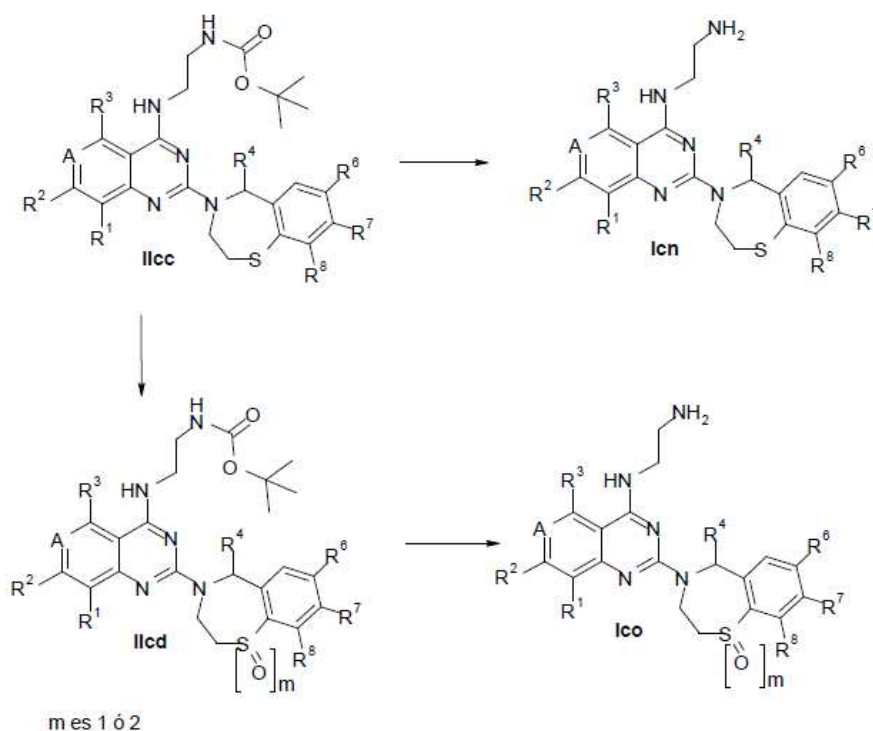
- 5 Los compuestos de interés Icm pueden obtenerse con arreglo al esquema 41. Por condensación de las 2,4-dicloroquinazolininas IIIb con la C-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metilamina se obtienen los compuestos IIca. Por reacción de las 2-cloro-4-aminoquinazolininas IIca con los 5,5-dióxidos del 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepteno IVd y posterior desprotección se obtienen las 4-(2,3-diol-propilamino)-quinolininas Iak.
- 10 Pueden obtenerse las IIca por condensación de las 2,4-dicloroquinazolininas IIIb con C-(2,2-dimetil-[1,3]dioxolan-4-il)-metilamina. La reacción puede llevarse a cabo con una base del tipo trietilamina, en un disolvente adecuado del tipo metanol o diclorometano, a temperatura ambiente durante varias horas.

- 15 Los compuestos intermedios IIcb pueden sintetizarse por condensación de las 2-cloro-4-amino-quinazolininas IIca con los 5,5-dióxidos del 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclo-hepteno IVd. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base del tipo trietilamina en N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 120°C y 180°C, normalmente a 160°C, durante varias horas.

- 20 Las 4-(2,3-diol-propilamino)-quinazolininas Icm pueden sintetizarse por desprotección de las IIcb. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico, en un disolvente adecuado del tipo metanol, etanol, agua o mezclas de los mismos, a temperatura ambiente durante varias horas.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Icn (esquema 42)

Esquema 42

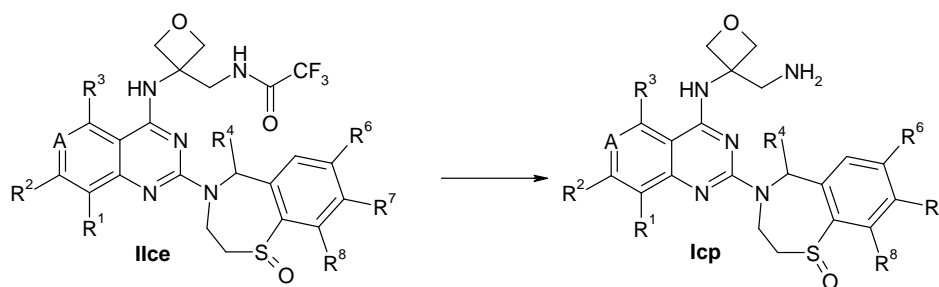


- 5 Los compuestos de interés Icn e Ico pueden obtenerse con arreglo al esquema 42. Partiendo de los Ilcc, por eliminación del grupo tert-butoxicarbonilo se obtienen los compuestos de interés Icn. Por oxidación de los sulfuros Ilcc se generan los óxidos Ilcd, que por posterior eliminación del grupo tert-butoxicarbonilo dan lugar a los compuestos de interés Ico.
- 10 Los compuestos Ilcd pueden sintetizarse por oxidación del grupo tio de los compuestos Ilcc. La reacción puede llevarse a cabo con un oxidante apropiado, por ejemplo Oxone, el ácido meta-cloroperoxibenzoico, peróxido de hidrógeno, peryodato sódico o permanganato potásico, en un disolvente adecuado del tipo metanol, diclorometano, ácido acético, agua o mezclas de los mismos, normalmente a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante varias horas.
- 15 Las aminas Icn y Ico pueden sintetizarse por eliminación del grupo tert-butoxicarbonilo de los compuestos Ilcc y Ilcd, respectivamente. La reacción puede realizarse normalmente con ácido trifluoracético en diclorometano o con cloruro de hidrógeno en metanol a temperatura ambiente durante varias horas.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Icp (esquema 43)

20

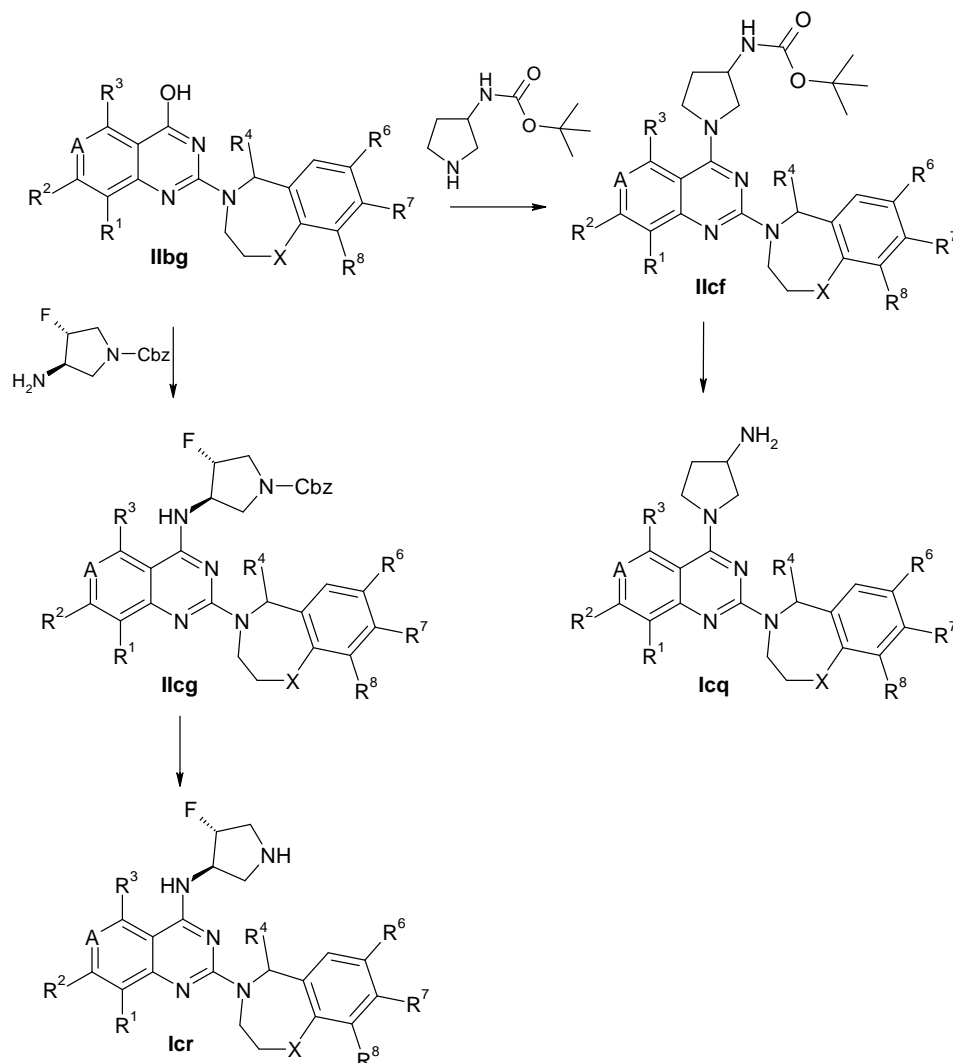
Esquema 43



- 25 Los compuestos de interés Icp pueden obtenerse con arreglo al esquema 43. Partiendo de los Ilce, por eliminación del grupo trifluoracetilo se obtienen las aminas Icp. La reacción puede llevarse a cabo con carbonato potásico o hidróxido sódico, en un disolvente adecuado, por ejemplo una mezcla de etanol y agua, a temperatura ambiente durante varias horas.

Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas Icq e Icr (esquema 44)

Esquema 44



5

Los compuestos de interés Icq y Icr pueden obtenerse con arreglo al esquema 44. Partiendo de las quinazolinonas IIbg, por una reacción de condensación con amina se obtienen los compuestos IIcf y por posterior eliminación del grupo tert-butoxicarbonilo de IIcf se obtienen los compuestos de interés Icq. Partiendo de las quinazolinonas IIbg, por una reacción de condensación con amina se obtienen los compuestos IIcg y por posterior eliminación del grupo benzoxicarbonilo de IIcg se obtienen los compuestos de interés Icr.

Los compuestos IIcf y IIcg pueden sintetizarse por una reacción de condensación de los IIbg con 3-(tert-butoxicarbonil-amino)pirrolidina y trans-3-amino-4-fluor-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo por separado. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio, con una base adecuada del tipo 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno o trietilamina, en un disolvente del tipo N,N-dimetilformamida o acetonitrilo, a temperatura ambiente durante una noche.

Los compuestos de interés Icq pueden sintetizarse por eliminación estándar del grupo tert-butoxicarbonilo del IIcf. La reacción puede llevarse a cabo tratando el carbamato de tert-butilos IIcf con un ácido idóneo, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico, en un disolvente adecuado del tipo metanol, acetato de etilo, diclorometano, 1,4-dioxano, agua o mezclas de los mismos, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente durante un tiempo de 30 minutos a varias horas. Normalmente la reacción puede llevarse a cabo tratando el carbamato de tert-butilo IIaf con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente durante 6 horas.

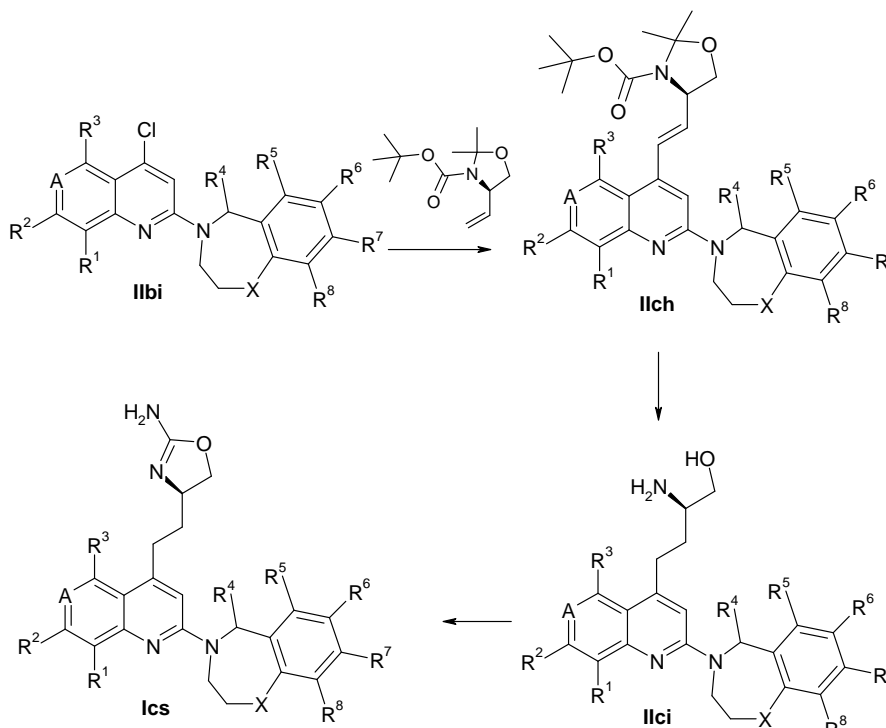
25

Los compuestos de interés Icr pueden sintetizarse por eliminación del carbamato de bencilo de IIcg. La conversión puede realizarse por hidrogenólisis o en medio muy ácido. La hidrogenólisis del IIcg puede efectuarse en presencia

de paladio sobre carbón o paladio negro, con presión de hidrógeno o con un dador de hidrógeno, por ejemplo el ácido fórmico o formiato amónico, en un disolvente adecuado del tipo metanol o etanol, a una temperatura entre temperatura ambiente y 80°C durante un tiempo de 15 minutos a varias horas. Como alternativa, la conversión puede realizarse también tratando el compuesto IIcg en medio muy ácido, por ejemplo ácido clorhídrico 6N a reflujo en metanol durante varias horas.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Ics (esquema 45)

Esquema 45



10

Los compuestos de interés Ics pueden obtenerse con arreglo al esquema 45. Partiendo de las 4-cloro-quinolinas IIbi, por condensación con el (R)-2,2-dimetil-4-vinil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo se obtienen las vinil-quinolinas IIch. Por la posterior reducción y desprotección del tert-butiloxicarbonilo y acetal de IIch se obtienen los aminoalcoholes IIci, que después se ciclan para generar los compuestos de interés Ics.

15

Las vinil-quinolinas IIch pueden sintetizarse por condensación de las 4-cloro-quinolinas IIbi con (R)-2,2-dimetil-4-vinil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. La reacción se lleva a cabo normalmente en N,N-dimetilformamida desoxigenada con trietilamina, bis(tri-tert-butilfosfina)paladio(0), a una temperatura entre 100°C y 160°C durante varias horas por irradiación de microondas. Como alternativa, las reacciones pueden efectuarse a una temperatura elevada, entre 100 y 140°C, durante un período de reacción prolongado sin irradiación de microondas.

20

Los aminoalcoholes IIci pueden sintetizarse a partir de las vinil-quinolinas IIch por hidrogenólisis y desprotección de tert-butiloxicarbonilo y acetal. La hidrogenólisis puede efectuarse en presencia de paladio al 10 % sobre carbón con presión atmosférica de hidrógeno, en un disolvente orgánico del tipo acetato de etilo, metanol o etanol, normalmente a temperatura ambiente durante varias horas. Las desprotección de las acetónidas se realiza normalmente en una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo a temperatura ambiente durante varias horas.

25

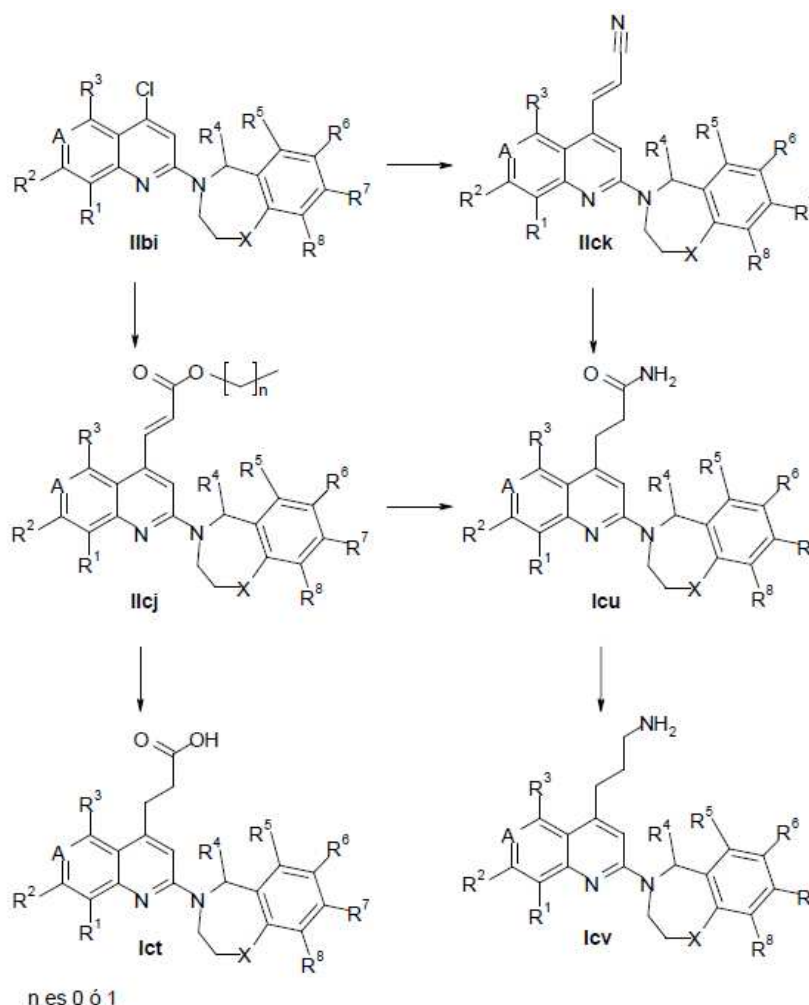
Los compuestos Ics pueden sintetizarse a partir de los aminoalcoholes IIci por cierre del anillo con bromuro de cianógeno. La reacción puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo el acetato sódico, carbonato sódico, acetato potásico o carbonato potásico, en un disolvente adecuado del tipo metanol, agua o mezclas de los mismos, normalmente a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante varias horas.

30

Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas Ict, Icu y Icv (esquema 46)

35

Esquema 46



Los compuestos de interés Ict, Icu y Icv pueden obtenerse con arreglo al esquema 46. Partiendo de las 4-cloroquinolinas IIbi, por condensación con acrilato de etilo se obtienen los alquenos IIcj. Por reducción de los alquenos IIcj y posterior hidrólisis de los ésteres se obtienen los compuestos de interés Ict. Por reacción de condensación de Heck con acilonitrilo se obtienen los alquenos IIck. Por hidrogenación de los alquenos IIck y posterior hidrólisis de los nitrilos se obtienen las amidas Icu. Como alternativa, las amidas Icu pueden formarse por aminólisis de los ésteres IIcj. Por reducción de las amidas Icu se obtienen los compuestos de interés Icv.

Los alquenos IIcj y IIck pueden sintetizarse por condensación de Heck de las 4-cloroquinolinas IIbi con acrilato de etilo y acilonitrilo por separado. La reacción se realiza normalmente en presencia de bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio(0) con trietilamina en *N,N*-dimetilformamida desoxigenada, a una temperatura entre 100°C y 160°C, durante un tiempo de 30 minutos a varias horas, por irradiación de microondas. Como alternativa, las reacciones pueden efectuarse a una temperatura elevada, entre 100°C y 140°C, durante un período de reacción prolongado, sin irradiación de microondas.

Los compuestos de interés Ict pueden sintetizarse por reducción de los alquenos IIcj y posterior hidrólisis. La reducción puede realizarse tratando los alquenos IIcj con la 2-nitrobenzenosulfonilhidrazida, en presencia de trietilamina, en diclorometano, a temperatura ambiente durante varias horas. La hidrólisis puede efectuarse con una base adecuada, por ejemplo hidróxido de litio o hidróxido sódico, en una mezcla de agua y un disolvente orgánico, por ejemplo tetrahidrofurano o metanol, a temperatura ambiente durante varias horas.

Las amidas Icu pueden sintetizarse por hidrogenación de los alquenos IIck y posterior hidrólisis de los nitrilos. La reacción de hidrogenación puede efectuarse en presencia de paladio sobre carbón con presión de hidrógeno en metanol a temperatura ambiente durante varias horas. La hidrólisis puede realizarse tratando los nitrilos con una base, por ejemplo hidróxido potásico en *tert*-butanol a reflujo durante varias horas.

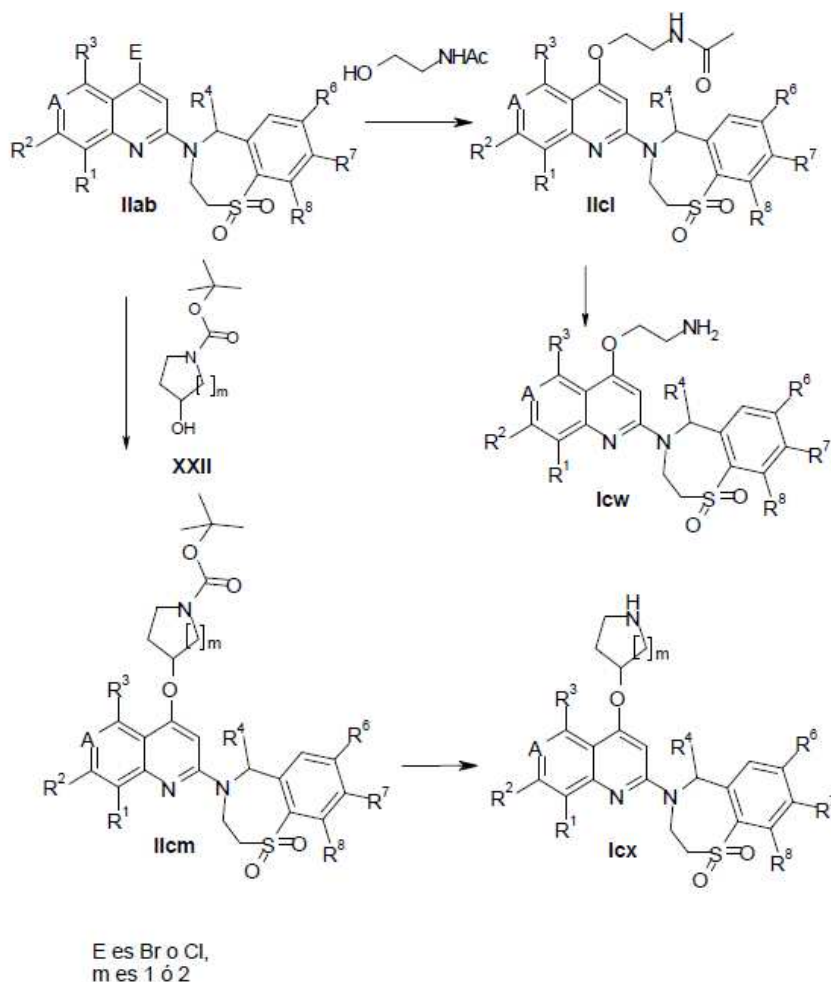
Como alternativa, las amidas Icu pueden sintetizarse por aminólisis de los ésteres IIcj. La reacción se realiza normalmente en una solución de amoníaco en tetrahidrofurano a una temperatura entre 25°C y 70°C durante varias horas.

Las aminas Icv pueden sintetizarse por reducción de las amidas Icu. La reacción puede realizarse tratando las amidas Icu con borano en tetrahidrofurano a una temperatura elevada, por ejemplo 65°C, durante varias horas.

Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas Icw y Icx (esquema 47)

5

Esquema 47



10 Los compuestos de interés Icw y Icx pueden obtenerse con arreglo al esquema 47. Por condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con N-(2-hidroxietil)acetamida y posterior desacilación de IIcl se obtienen los compuestos de interés Icw. Por condensación de las IIab con un alcohol protegido XXII y posterior eliminación del grupo tert-butiloxi-carbonilo se obtienen los compuestos de interés Icx.

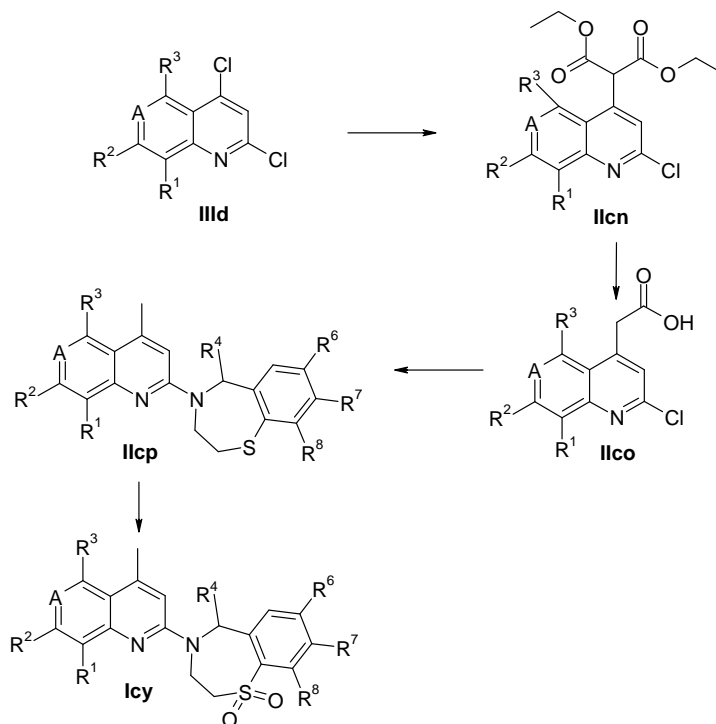
15 Los éteres IIcl y IIcm pueden sintetizarse por condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con N-(2-hidroxietil)acetamida y XXII por separado. La reacción puede llevarse a cabo con un catalizador de paladio, por ejemplo el dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) en combinación con 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno y tert-butoxido sódico, en un disolvente orgánico adecuado del tipo 1,4-dioxano, en un vial de microondas sellado, a una temperatura elevada, por ejemplo 130°C, por irradiación de microondas durante 1 a varias horas.

20 Los éteres de 2-aminoetil Icw pueden sintetizarse por desacilación de IIcl. La reacción puede llevarse a cabo en una solución acuosa de ácido clorhídrico a temperatura elevada, por ejemplo 80°C, durante varias horas.

25 Los compuestos de interés Icx pueden sintetizarse por eliminación del grupo tert-butiloxi-carbonilo. La reacción puede llevarse a cabo con ácido trifluoroacético en diclorometano o con ácido clorhídrico en acetato de etilo a temperatura ambiente durante varias horas.

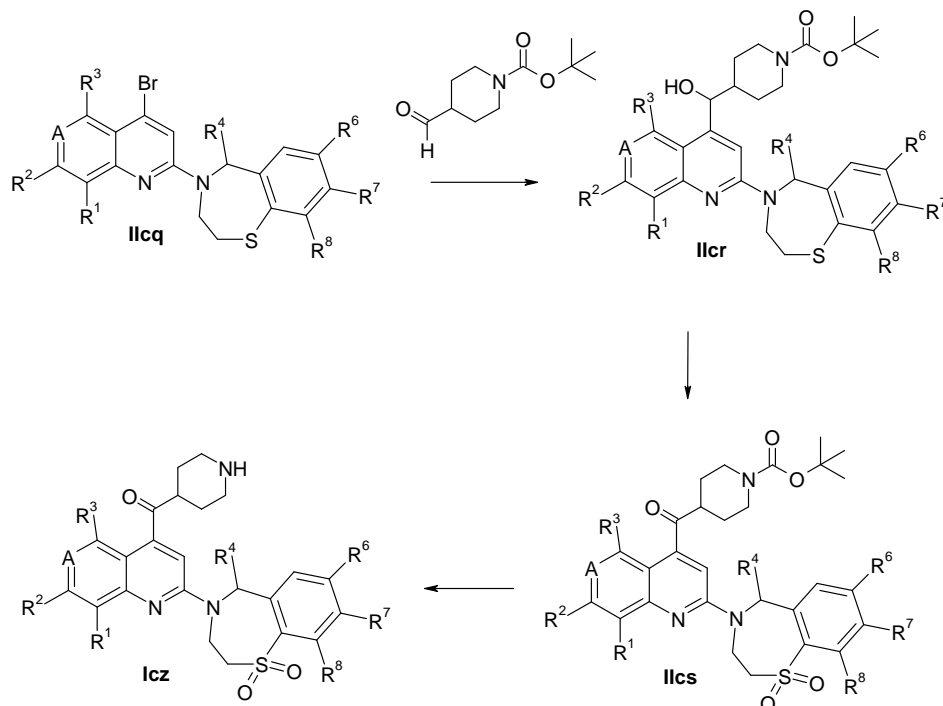
Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Icy (esquema 48)

Esquema 48



- 5 Los compuestos de interés Icy pueden obtenerse con arreglo al esquema 48. Partiendo de las 2,4-dicloro-quinolinas IIIId, por una sustitución nucleófila regioselectiva con malonato de dietilo y posterior hidrólisis se obtienen los ácidos carboxílicos IIco. Por condensación de los IIco con benzotiazepinas y descarboxilación en una reacción de tipo tándem se obtienen las 4-metil-quinolinas IIcp. Por oxidación de los sulfuros IIcp se obtienen las sulfonas Icy.
- 10 Los IIcn pueden sintetizarse por una sustitución nucleófila regioselectiva con malonato de dietilo. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo hidruro sódico o carbonato potásico, en un disolvente orgánico del tipo N,N-dimetilformamida, a una temperatura elevada, normalmente a 70°C, durante un tiempo de varias horas a una noche.
- 15 Los ácidos carboxílicos IIco pueden sintetizarse por hidrólisis de IIcn. La reacción puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo hidróxido de litio o hidróxido sódico, en una mezcla idónea de disolventes, por ejemplo tetrahidrofurano y agua o metanol y agua, a temperatura ambiente durante varias horas.
- 20 Los IIcp pueden obtenerse por condensación de las 2-cloroquinolinas IIco con las benzotiazepinas y descarboxilación en una reacción de tipo tándem. La reacción puede realizarse con preferencia con o sin disolvente orgánico, por ejemplo n-butanol, por irradiación de microondas a una temperatura entre 150°C y 170°C durante varias horas.
- 25 Los compuestos de interés Icy pueden sintetizarse por oxidación de IIcp. La reacción puede llevarse a cabo de modo similar a la oxidación de quinolinas IIac en el esquema 4.
- 25 Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Icz (esquema 49)

Esquema 49



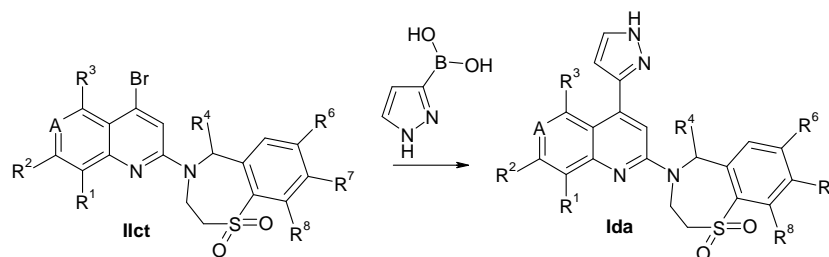
5 Los compuestos de interés Icz pueden obtenerse con arreglo al esquema 49. Partiendo de las 4-bromoquinolinas Ilcq, por reacción con una alquilida de litio y posterior reacción con 1-tert-butoxicarbonil-4-piperidinacarboxaldehído se obtienen los alcoholes secundarios Ilcr. Por oxidación de Dess-Martin de los Ilcr y posterior eliminación del carbamato de tert-butilo se obtienen los compuestos de interés Icz.

10 Los compuestos Ilcr pueden obtenerse por reacción de las 4-bromoquinolinas Ilcq con una alquilida de litio y posterior reacción con el 1-tert-butoxicarbonil-4-piperidina-carboxaldehído. La conversión puede realizarse tratando las 4-bromo-quinolinas Ilcq con n-butil-litio y 1-tert-butoxi-carbonil-4-piperidinacarboxaldehído en un disolvente orgánico inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, a -78°C , y después a temperatura ambiente durante una noche.

15 Los compuestos de interés Icz pueden obtenerse por una oxidación de Dess-Martin de los Ilcr y posterior eliminación del carbamato de tert-butilo. La oxidación de Ilcr puede efectuarse con un oxidante apropiado, por ejemplo el reactivo de Dess-Martin en diclorometano a temperatura ambiente durante una noche o con dióxido de manganeso en tolueno a reflujo durante varias horas. La eliminación del carbamato de tert-butilo puede realizarse tratando el carbamato de tert-butilo de Ilcs con un ácido idóneo, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético o ácido sulfúrico, en un disolvente adecuado del tipo metanol, acetato de etilo, diclorometano, 1,4-dioxano, agua o una mezcla de los mismos, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente durante un tiempo de 30 minutos a varias horas. Normalmente la reacción puede llevarse a cabo tratando los carbamato de tert-butilo Ilcs con ácido trifluoroacético en diclorometano a temperatura ambiente durante 6 horas.

25 Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Ida (esquema 50)

Esquema 50



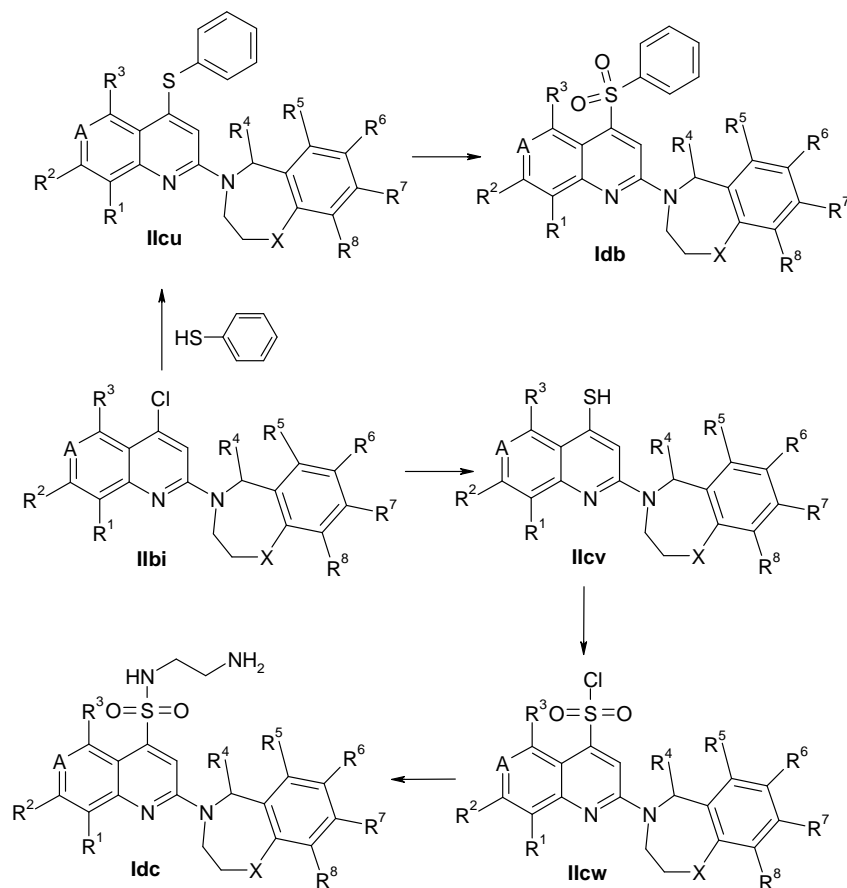
30 Los compuestos de interés Ida pueden obtenerse con arreglo al esquema 50. Por condensación de los bromuros Ict con el ácido 1H-pirazol-3-borónico se obtienen los compuestos Ida. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo (trifenilfosfina)paladio con carbonato sódico en un disolvente orgánico

adecuado del tipo benceno o dimetoxietano, a una temperatura entre 80°C y 120°C, normalmente a 80°C, durante 1 hora por irradiación de microondas.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Ida (esquema 51)

5

Esquema 51



10 Los compuestos de interés Idb y Idc pueden obtenerse con arreglo al esquema 51. Por condensación de los cloruros Ilbi con bencenotiol se obtienen los Ilcu. Por oxidación de los Ilcu se obtienen los compuestos de interés Idb. Por condensación de los cloruros Ilbi con metanotiolato sódico se obtienen los compuestos Ilcv. Por oxidación y cloración de Ilcv se obtienen los cloruros de sulfonilo Ilcw. Por condensación de los cloruros de sulfonilo Ilcw con etil-1,2-diamina se obtienen los compuestos de interés Idc.

15 Los compuestos de interés de la fórmula Ilcu pueden sintetizarse por condensación de los cloruros Ilbi con bencenotiol. La reacción puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo la N,N-dimetilpiridina-4-amina en un disolvente adecuado del tipo etanol, a temperatura ambiente durante varios días.

20 Las sulfonas Idb pueden sintetizarse por oxidación de los Ilcu. La reacción puede llevarse a cabo con un reactivo oxidante apropiado, por ejemplo el ácido m-cloroperbenzoico, en un disolvente adecuado del tipo diclorometano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente durante un tiempo de 1 a varias horas.

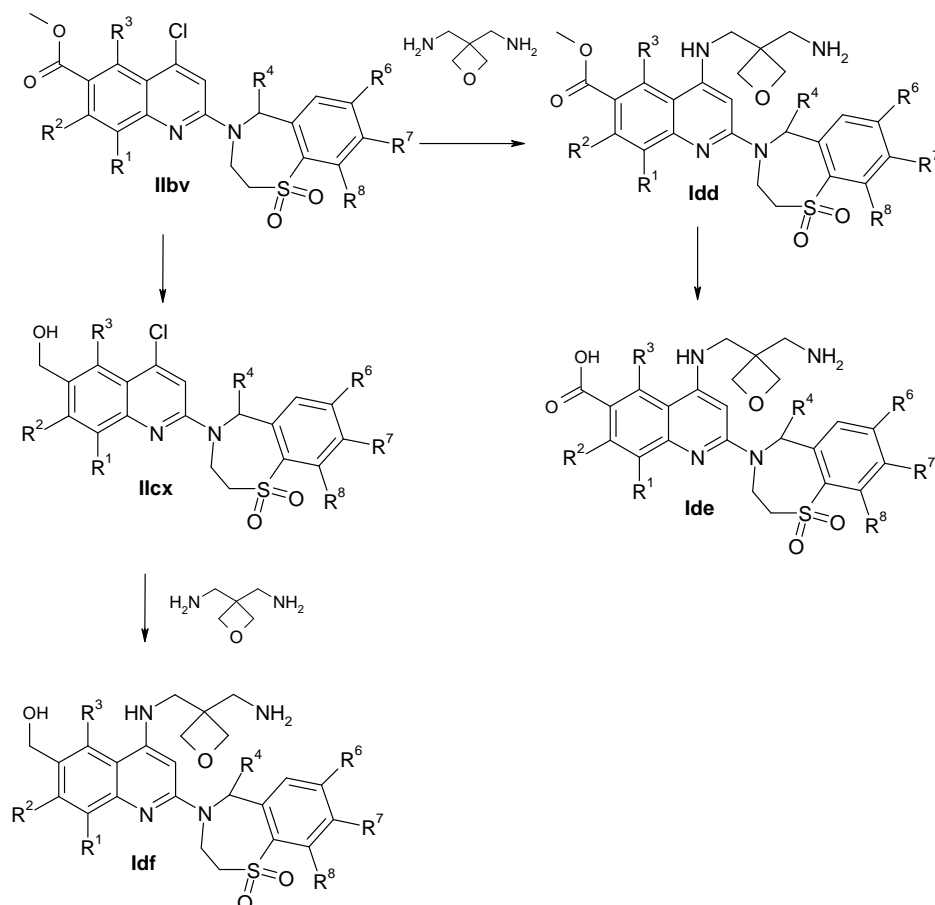
25 Los tioles Ilcv pueden sintetizarse por condensación de los cloruros Ilbi con metanotiolato sódico. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado del tipo N,N-dimetilformamida a reflujo durante una noche.

Los cloruros de sulfonilo Ilcw pueden sintetizarse por oxidación-cloración de Ilcv. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado del tipo ácido clorhídrico, por burbujeo de cloro a una temperatura entre 0°C y 10°C durante 30 minutos.

30 Los compuestos de interés Idc pueden sintetizarse por condensación de los cloruros Ilcw con etil-1,2-diamina. La reacción puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo trietilamina o etil-diisopropil-amina, en un disolvente adecuado del tipo diclorometano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente durante una noche.

Método general de síntesis de compuestos de las fórmulas Idd, Ide y Idf (esquema 52)

Esquema 52



5

Los compuestos de interés Idd, Ide y Idf pueden obtenerse con arreglo al esquema 52. Por condensación de los cloruros IIbv con la C-(3-aminometil-oxetan-3-il)-metilamina se generan los compuestos Idd. Por hidrólisis de los ésteres se obtienen los ácidos carboxílicos Ide. Por reducción de los ésteres IIbv y posterior condensación con la C-(3-aminometil-oxetan-3-il)-metilamina se obtienen los compuestos Idf.

10

Los compuestos Idd pueden sintetizarse por condensación de los cloruros IIbv con la C-(3-aminometil-oxetan-3-il)-metilamina. La reacción puede llevarse a cabo de modo similar a la condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIab con varias aminas XI en el esquema 5. Normalmente la reacción puede llevarse a cabo con tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo y tert-butóxido sódico en tolueno a 110°C durante una noche en atmósfera de nitrógeno.

15

Los ácidos Ide pueden sintetizarse por hidrólisis de los ésteres de metilo Idd. La reacción puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo el hidróxido sódico o hidróxido de litio en una mezcla de disolventes de tetrahidrofurano y agua, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C, normalmente a temperatura ambiente, durante varias horas o durante una noche.

20

Los hidróxidos IIcx pueden sintetizarse por reducción de los ésteres IIbv. La reacción puede llevarse a cabo con un agente reductor estándar, por ejemplo el hidruro de litio y aluminio, en un disolvente adecuado del tipo tetrahidrofurano, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente, durante varias horas, normalmente a temperatura ambiente durante 2 horas.

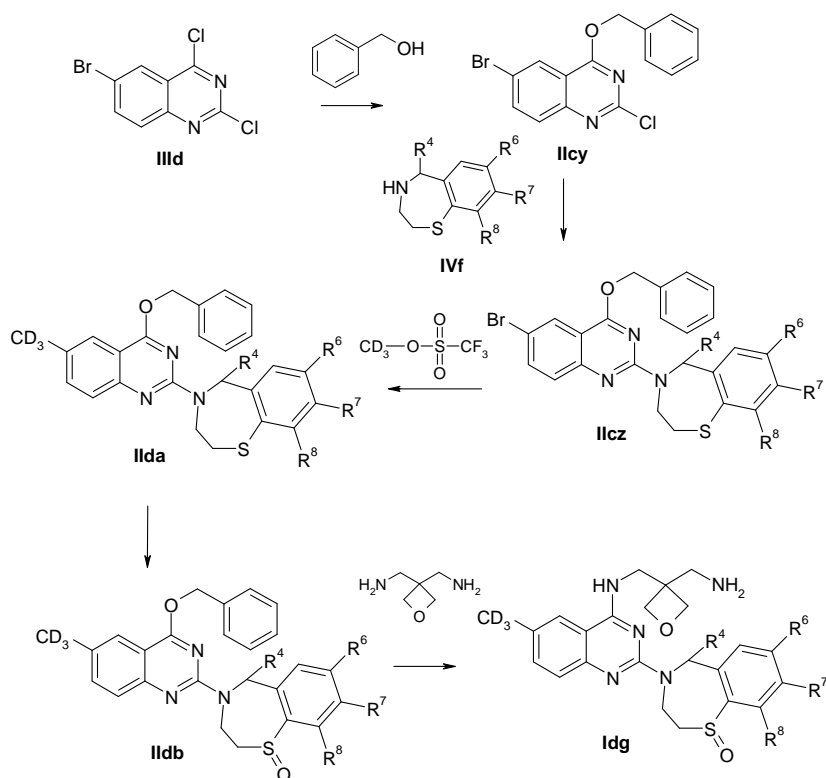
25

Los compuestos Idf pueden sintetizarse por condensación de los compuestos IIcx con C-(3-aminometil-oxetan-3-il)-metilamina. La reacción puede llevarse a cabo de modo similar a la condensación de los IIbv con C-(3-aminometil-oxetan-3-il)-metilamina en este esquema.

30

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Idg (esquema 53)

Esquema 53



Los compuestos de interés Idg pueden obtenerse con arreglo al esquema 53. A partir de las 2,4-dicloro-quinazolin-5-yl bromide III d, por reacción con alcohol bencílico y posterior condensación con benzotiazepinas IVf se obtienen los compuestos benciloxi IIcy. Por sustitución del bromo con metilo-d³ y posterior oxidación se obtienen las 6-metil-d³-quinazolin-5-yl bromide II da. Por condensación de las II da con C-(3-aminometil-oxetan-3-il)-metilamina se obtienen los compuestos de interés Idg.

Las 2-cloro-4-benzoxi-quinazolin-5-yl bromide IIcy pueden sintetizarse por reacción de las 2,4-dicloro-quinazolin-5-yl bromide III d con alcohol bencílico. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo hidruro sódico, en un disolvente orgánico del tipo tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a 0°C y después a temperatura ambiente durante varias horas.

Los compuestos IIcz pueden sintetizarse por condensación de los IIcy con las benzotiazepinas IVf. La reacción puede llevarse a cabo sin ninguna base y sin disolvente, a una temperatura entre 80°C y 160°C, normalmente a 80°C, durante un tiempo de 10 minutos a 2 horas.

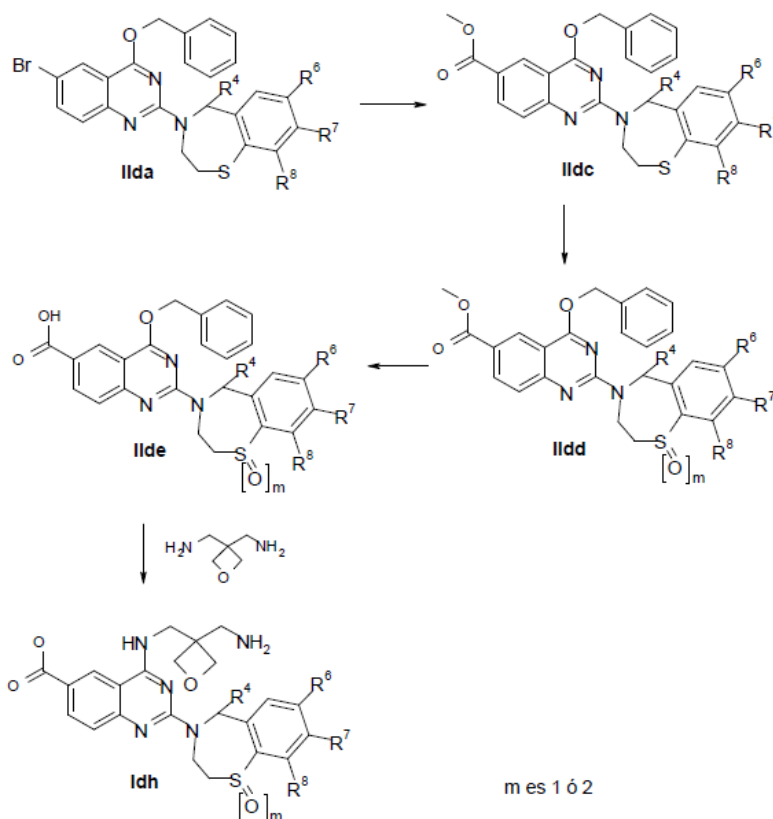
Las 6-metil-d³-quinazolin-5-yl bromide II da pueden sintetizarse por sustitución del bromo con metilo-d³. La reacción puede llevarse a cabo tratando los IIcy con n-butil-litio en tetrahidrofurano anhidro a -78°C durante varios minutos en atmósfera de nitrógeno, agitando a continuación con trifluorometanosulfonato de metilo-d³ a -78°C y después a temperatura ambiente durante un tiempo de 1 a varias horas.

Los sulfóxidos II db pueden sintetizarse por oxidación de los II da. La reacción puede llevarse a cabo tratando los II da con 1-2 equivalentes del ácido 3-cloroperoxibenzoico en un disolvente orgánico adecuado del tipo diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, normalmente a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante un tiempo de 10 a 20 minutos.

Los compuestos de interés Idg pueden sintetizarse por condensación de los II db con C-(3-aminometil-oxetan-3-il)-metilamina. La reacción puede llevarse a cabo sin disolvente y sin ninguna base, a una temperatura elevada, por ejemplo 170°C, durante 20 minutos.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Idh (esquema 54)

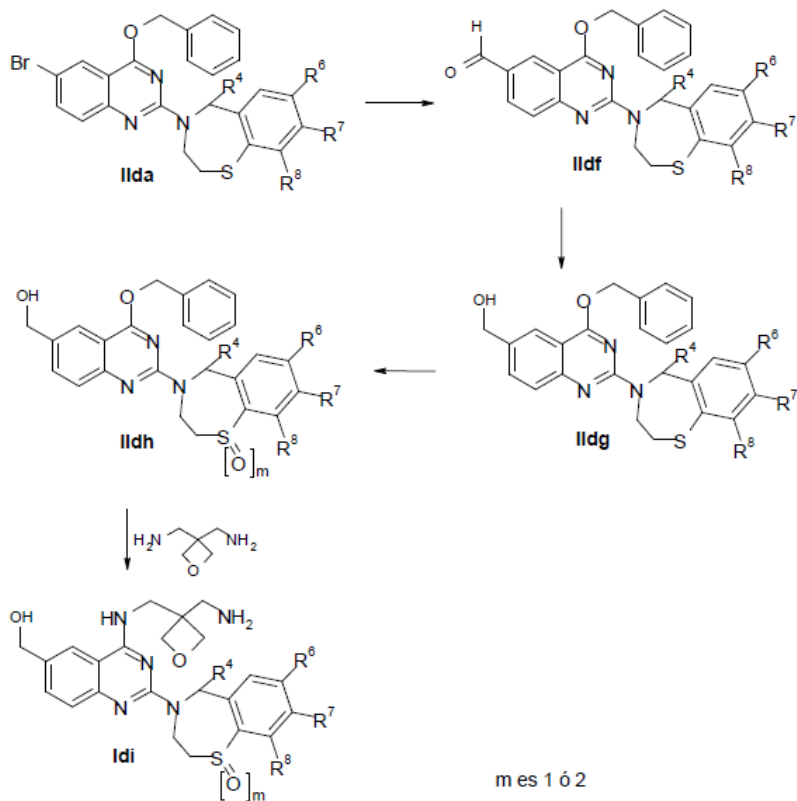
Esquema 54



- 5 Los compuestos de interés Idh pueden obtenerse con arreglo al esquema 54. Partiendo de las 6-bromo-quinazolininas IIda, por carbonilación y posterior esterificación, oxidación e hidrólisis se obtienen los ácidos IIde. Por condensación de los IIde con C-(3-aminometil-oxetan-3-il)-metilamina se generan los compuestos de interés Idh.
- 10 Las 6-metoxicarbonil-quinazolininas IIdc pueden sintetizarse por carbonilación de las 6-bromo-quinazolininas IIda y posterior esterificación. La carbonilación puede efectuarse con hielo seco en presencia de n-butil-litio en tetrahidrofurano a -78°C en atmósfera de nitrógeno, agitando a continuación a temperatura ambiente durante un tiempo de 1 a varias horas. La esterificación metílica puede efectuarse en metanol en presencia de cloruro de sulfínico o ácido sulfúrico concentrado, a una temperatura entre temperatura ambiente y 70°C durante un tiempo de 1 a varias horas.
- 15 Los compuestos IIdd pueden sintetizarse por oxidación de los IIdc. La oxidación puede efectuarse por tratamiento de los IIdc con 1-2 equivalente(s) de ácido 3-cloroperoxibenzoico en un disolvente orgánico adecuado del tipo diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, normalmente a 0°C , agitando a continuación a temperatura ambiente durante un tiempo de 10 minutos a varias horas.
- 20 Los ácidos IIde pueden sintetizarse por hidrólisis de los ésteres de metilo IIdd. La reacción puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido de litio en una mezcla de tetrahidrofurano y agua, a una temperatura entre temperatura ambiente y 60°C , normalmente a temperatura ambiente, durante varias horas o durante una noche.
- 25 Los compuestos de interés Idh pueden sintetizarse por condensación de los IIde con C-(3-aminometil-oxetan-3-il)-metilamina. La reacción puede llevarse a cabo sin disolvente y sin ninguna base a 170°C durante 30 minutos.

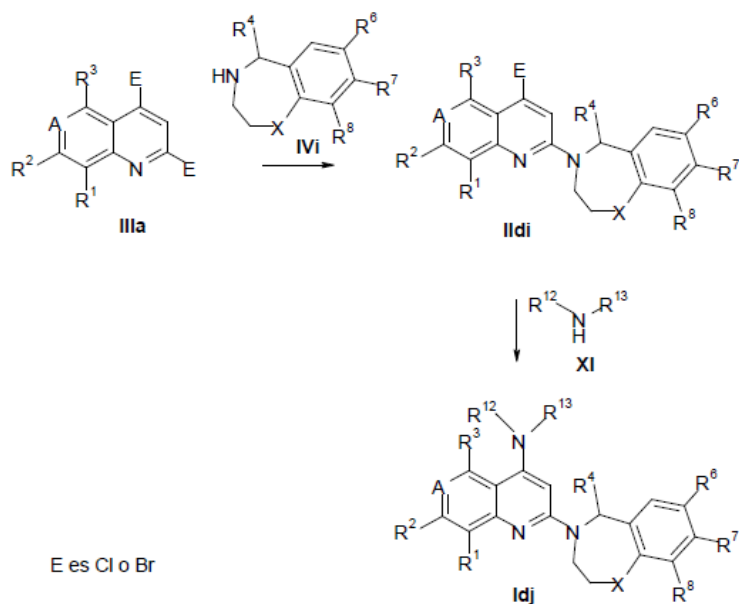
Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Idi (esquema 55)

Esquema 55



- 5 Los compuestos Idi pueden obtenerse con arreglo al esquema 55. Partiendo de las 6-bromo-quinazolininas Ilda, por formilación de Bouveault y posterior reducción del aldehído y oxidación del sulfuro se obtienen las 4-benciloxi-6-hidroxi-metil-quinazolininas Ildh. Por condensación de las Ildh con C-(3-aminometil-oxetan-3-il)-metilamina se generan los compuestos de interés Idi.
- 10 Los aldehídos Ildf pueden sintetizarse por formilación de Bouveault. La reacción puede llevarse a cabo tratando el bromuro con n-butil-litio en tetrahidrofurano anhidro a -78°C agitando a continuación con N,N-dimetilformamida anhidra a -78°C durante un tiempo de 30 minutos a varias horas.
- 15 Las 6-hidroxi-metil-quinazolininas Ildg pueden sintetizarse por reducción de aldehídos. La reacción puede llevarse a cabo con borhidruro sódico en un disolvente orgánico adecuado del tipo metanol, tetrahidrofurano o una mezcla de los mismos a 0°C durante un tiempo de 15 minutos a varias horas.
- 20 Los compuestos Ildh pueden sintetizarse por oxidación de sulfuros. La oxidación puede efectuarse con 1-2 equivalentes de ácido 3-cloroperoxibenzoico en un disolvente orgánico adecuado del tipo diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, normalmente a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante un tiempo de 10 minutos a varias horas.
- 25 Los compuestos de interés Idi pueden sintetizarse por condensación de los Ildh con la C-(3-aminometil-oxetan-3-il)-metilamina. La reacción puede llevarse a cabo sin disolvente y sin ninguna base a 160°C durante 30 minutos.
- Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Idj (esquema 56)

Esquema 56



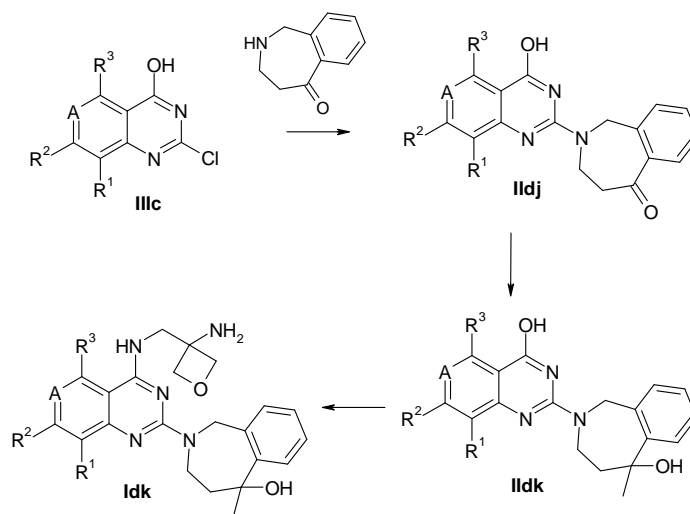
Los compuestos de interés Idj pueden obtenerse con arreglo al esquema 56. Partiendo de las 2,4-dihaloquinolinas IIIa, por condensación con las benzazepinas IVi se obtienen las 2-benzazepina-4-halogeno-quinolinas II di. Por condensación de las II di con varias aminas se generan los compuestos de interés Idj.

Las 2-benzazepina-4-halogeno-quinolinas II di pueden sintetizarse por condensación de las 2,4-dihaloquinolinas IIIa con benzazepinas IVi. La reacción puede llevarse a cabo con o sin disolvente, por ejemplo n-butanol, a 160°C durante varias horas por irradiación de microondas.

Los compuestos de interés Idj pueden sintetizarse por condensación de las II di con varias aminas. La reacción puede llevarse a cabo de modo similar a la condensación de las 4-halogeno-quinolinas II ab con varias aminas XI en el esquema 5. Normalmente la reacción puede llevarse a cabo en presencia de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno, dicloruro de 1,1'-bis(di-fenilfosfina)ferroceno-paladio(II) y tert-butoxido sódico en 1,4-dioxano a 120°C durante 1,5 horas por irradiación de microondas.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Idk (esquema 57)

20 Esquema 57



Los compuestos de interés Idk pueden obtenerse con arreglo al esquema 57. Partiendo de los IIIc, por condensación con la 1,2,3,4-tetrahydro-benzo[c]azepin-5-ona y posterior reacción con bromuro de metil-magnesio se obtienen las

5-metil-5-hidroxi benzotiazepinas IIdk. Por condensación de las IIdk con la 3-aminometil-oxetan-3-ilamina se generan los compuestos de interés IIdk.

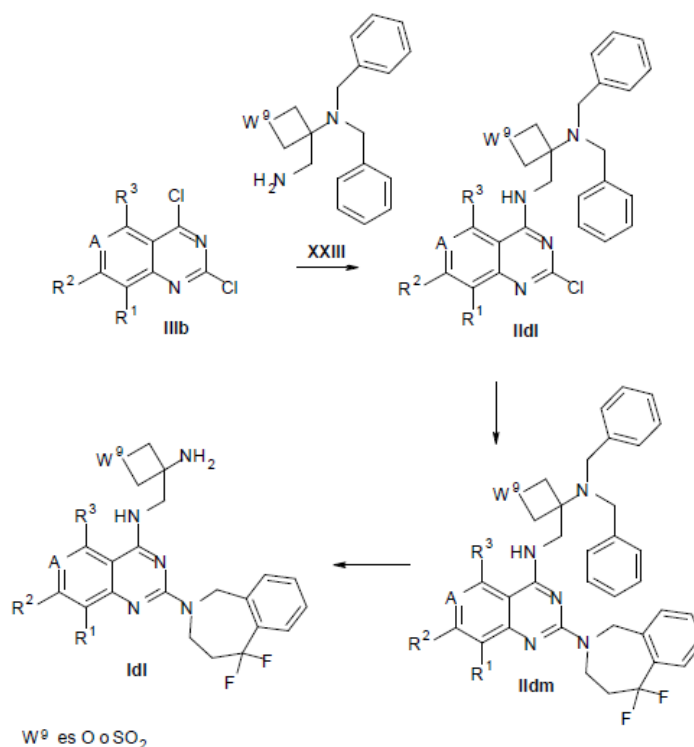
5 Las 2-benzoazepina-quinolinas IIdj pueden sintetizarse por condensación de las IIIc con 1,2,3,4-tetrahydro-benzo[c]-azepin-5-ona. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base orgánica, por ejemplo la trietilamina, en tolueno a reflujo durante una noche.

10 Las 5-metil-5-hidroxi-benzotiazepinas IIdk pueden sintetizarse por reacción de las cetonas IIdj con bromuro de metil-magnesio. La conversión puede realizarse agitando las IIdj con bromuro de metil-magnesio en tetrahidrofurano a 50°C durante varias horas.

15 Los compuestos de interés IIdk pueden sintetizarse por condensación de las IIdj con 3-aminometil-oxetan-3-ilamina. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, con un ligando fosfina idóneo, por ejemplo el hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)-fosfonio, en un disolvente adecuado del tipo N,N-dimetilformamida a temperatura ambiente durante varias horas.

Método general de síntesis de compuestos de la fórmula IId (esquema 58)

Esquema 58



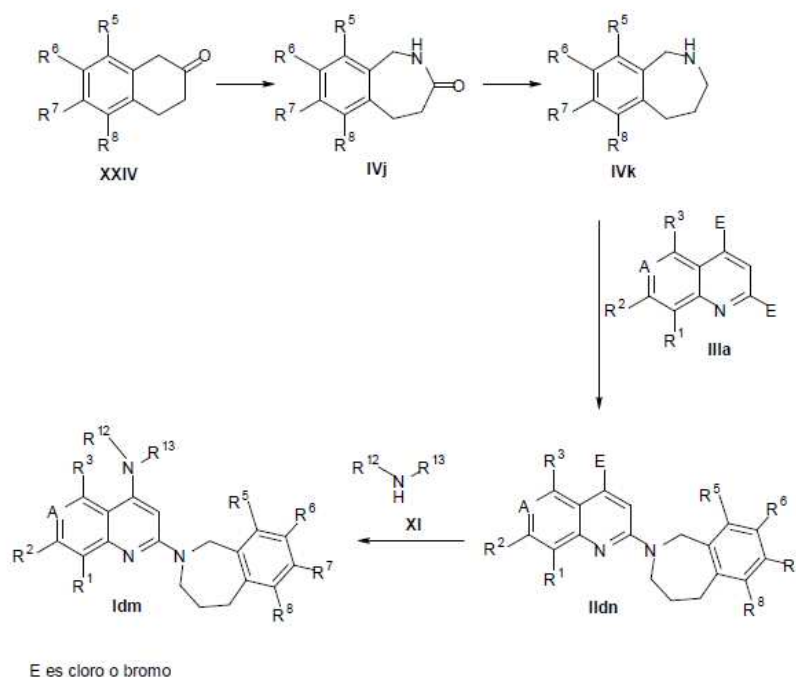
20 Los compuestos de interés IIdl pueden obtenerse con arreglo al esquema 58. Partiendo de los IIIb, por reacción con varias bencilamino-etilaminas XXIII se obtienen los IIdl. Por sustitución del 2-cloro por 5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina y posterior desprotección del bencilo se generan los compuestos de interés IIdl.

25 Las 2-cloro-quinazolinas IIdl pueden sintetizarse por condensación de las IIIb con varias aminas XXIII. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo la trietilamina, en un disolvente adecuado del tipo metanol, tetrahidrofurano, diclorometano o mezclas de los mismos, a una temperatura entre 0°C y temperatura ambiente durante varias horas o durante una noche.

30 Los compuestos IIdl pueden sintetizarse por desprotección estándar del bencilo de IIdm. La reacción puede llevarse a cabo con paladio sobre carbón, hidróxido de paladio sobre carbón u óxido de platino, normalmente con adición de ácido acético o ácido trifluoroacético, en un disolvente adecuado del tipo metanol, etanol, tetrahidrofurano, acetato de etilo o una mezcla de los mismos, a temperatura ambiente durante varias horas y con presión de hidrógeno.

35 A. Método general de síntesis de los compuestos de la fórmula IIdm (esquema 59)

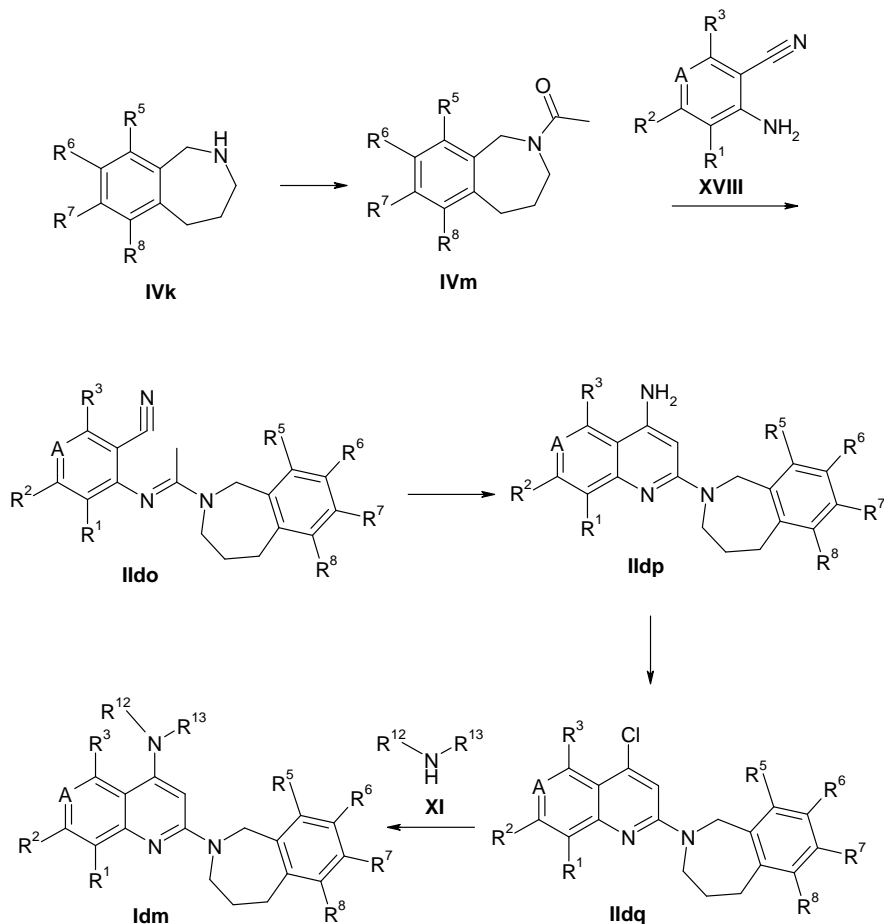
Esquema 59



- Los compuestos de interés Idm pueden obtenerse con arreglo al esquema 59. Partiendo de las naftalen-2-onas XXIV, por expansión del anillo con ácido hidrazoico se obtienen las benzoazepin-3-onas IVj. Por reducción de las lactamas IVj a benzoazepinas IVk y posterior condensación de las IVk con 2,4-dihalogeno-quinolinas IIIa se obtienen las 4-halogeno-quinolinas IIdn. Por condensación de las IIdn con varias aminas XI se obtienen los compuestos de interés Idm.
- 5
- 10 Las benzoazepin-3-onas IVj pueden sintetizarse por expansión de anillo de las naftalen-2-onas XXIV empleando la azida sódica. La reacción puede llevarse a cabo en tolueno con un ácido idóneo, por ejemplo el ácido trifluorometano-sulfónico, ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, normalmente a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante varias horas.
- 15 Las benzoazepinas IVk pueden sintetizarse a partir de las benzoazepin-3-onas IVj por reducción de lactamas. La reacción puede llevarse a cabo con un agente reductor estándar, por ejemplo el hidruro de litio y aluminio, borhidruro o combinación de borhidruro sódico y trifluoruro de boro, en un disolvente orgánico inerte apropiado del tipo tetrahidrofurano, éter de dietilo o mezclas de los mismos, normalmente a 0°C, agitando a continuación a una temperatura entre 25°C y 70°C durante varias horas.
- 20 Las 4-halogeno-quinolinas IIdn pueden sintetizarse por condensación de las benzoazepinas IVk y las 2,4-dihalogeno-quinolinas IIIa. La reacción puede llevarse a cabo con un ácido idóneo, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido p-tolueno-sulfónico, en un disolvente orgánico adecuado del tipo tolueno, dioxano, alcohol n-butílico o 2-metil-2-pentanol, a una temperatura entre 100°C y 120°C durante varias horas. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo sin ácido, a una temperatura entre 100°C y 160°C, durante un tiempo de 1 a 3 horas por irradiación de microondas.
- 25 Los compuestos de interés Idm pueden sintetizarse por condensación de las 4-halogeno-quinolinas IIdn con varias aminas XI. La reacción puede realizarse por irradiación de microondas a una temperatura entre 140°C y 160°C durante un tiempo de 1 a 3 horas con o sin disolvente orgánico, por ejemplo con N,N-dimetilformamida, 1-metilpirrolidin-2-ona o alcohol n-butílico.
- 30

B. Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Idm (esquema 60)

Esquema 60



5 Los compuestos de interés Idm pueden obtenerse con arreglo al esquema 60. Por acilación de las benzoazepinas IVk y posterior condensación con los 2-aminobenzonitrilos XVIII se obtienen las iminas Ildo. Por cierre de anillo de las iminas Ildo se obtienen las 4-aminoquinolinas Ildp. Por reacción de Sandmeyer de 4-aminoquinolinas Ildp se obtienen las 4-halogeno-quinolinas Ildq. Por condensación de las Ildq con varias aminas XI se generan los compuestos de interés Idm.

10 Las acetil-benzoazepinas IVm pueden sintetizarse por acilación de las benzoazepinas IVk con cloruro de acetilo o anhídrido acético. La reacción puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo trietilamina o piridina, en un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano o piridina, a 0°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante 30 minutos.

15 Las iminas Ildo pueden sintetizarse por calentamiento de una mezcla de las IVm, los 2-aminobenzonitrilos XVIII y oxícloruro de fósforo. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo diclorometano, cloroformo o mezclas de los mismos, normalmente a una temperatura entre 0°C y 10°C, agitando a continuación a reflujo durante 24 horas.

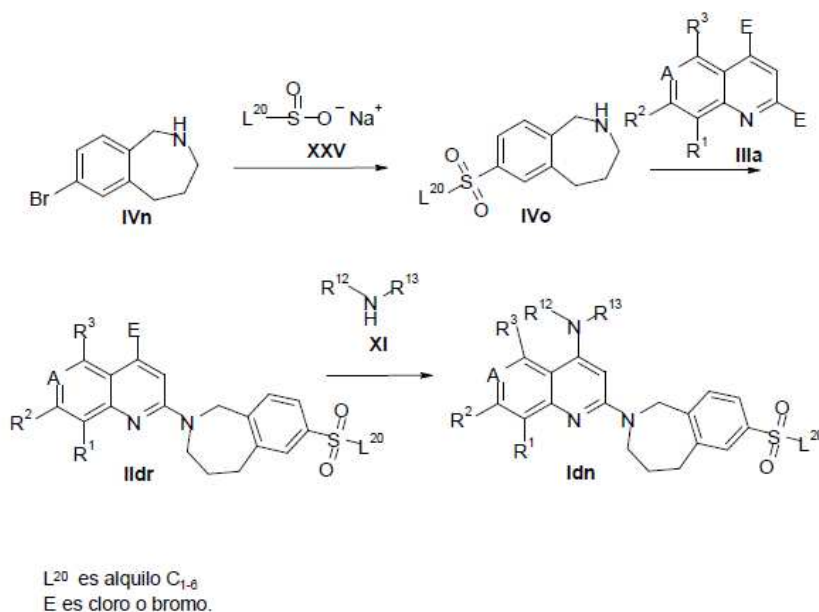
20 El cierre de anillo de las iminas Ildo para generar las 4-aminoquinolinas Ildp puede realizarse por tratamiento de las Ildo con un ácido de Lewis, por ejemplo el cloruro de cinc, en N,N-dimetil-acetamida a una temperatura entre 120°C y 180°C durante varias horas en atmósfera inerte.

25 Los compuestos intermedios Ildq pueden sintetizarse a partir de las 4-aminoquinolinas Ildp por una reacción de Sandmeyer. La conversión se realiza normalmente en condiciones de reacción de Sandmeyer estándar, por ejemplo con nitrato sódico, ácido clorhídrico y cloruro sódico o cloruro de cobre (I), en un disolvente adecuado del tipo agua, normalmente a -10°C, agitando a continuación a temperatura ambiente durante varias horas.

30 Los compuestos de interés Idm pueden sintetizarse por condensación de las Ildq con varias aminas XI. La reacción puede realizarse por irradiación de microondas a una temperatura entre 140°C y 160°C durante 1-3 horas con o sin disolvente orgánico, por ejemplo con N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidin-2-ona o alcohol n-butílico.

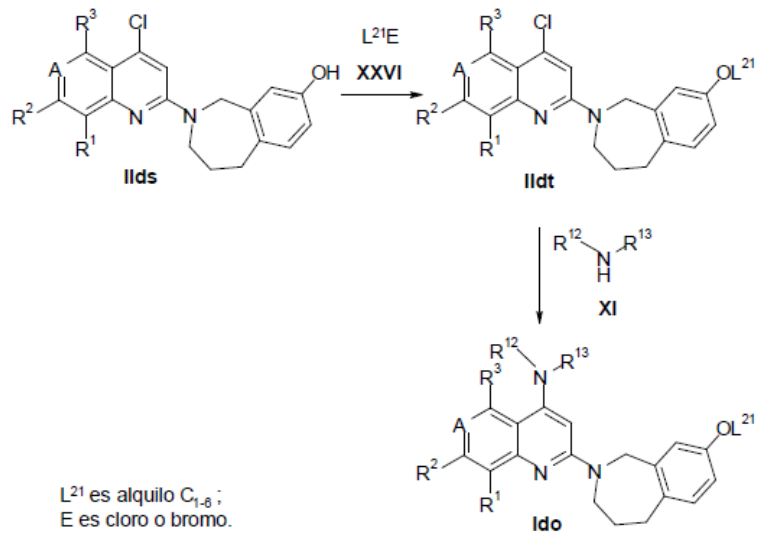
Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Idn (esquema 61)

Esquema 61



- 5 Los compuestos de interés Idn pueden obtenerse con arreglo al esquema 61. Partiendo de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina IVn, por condensación catalizada con cobre con los sulfinatos sódicos XXV se obtienen los sulfonilos IVo. Por condensación de las IVo con 2,4-dihalogeno-quinolinas IIIa se obtienen las 4-halogeno-quinolinas Ildr. Por condensación de las Ildr con varias aminas XI se obtienen los compuestos de interés Idn.
- 10 La reacción de condensación mediada con cobre de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina IVn con los sulfinatos sódicos XXV recién mencionada puede efectuarse en presencia de una fuente de cobre, por ejemplo el yoduro de cobre (I) (CuI) y un ligando del tipo 2,2'-bipiridina, L-prolina, N,N-dimetil-glicina o etilenglicol, con una base adecuada del tipo trietilamina, carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, tert-butóxido sódico, tert-butóxido potásico, hidruro sódico o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente orgánico adecuado del tipo acetonitrilo, tolueno, 1,4-dioxano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o 1-metil-pirrolidin-2-ona, a una temperatura entre 100°C y 180°C durante un tiempo de 15 a 60 minutos por irradiación de microondas. Como alternativa, las reacciones pueden efectuarse a una temperatura por ejemplo de 130°C durante un período de reacción prolongado sin aplicar la irradiación de microondas.
- 20 Los compuestos Ildr pueden sintetizarse por condensación de las benzoazepinas IVo y las 2,4-dihalogeno-quinolinas IIIa. La reacción puede llevarse a cabo con un ácido idóneo, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente orgánico adecuado del tipo tolueno, dioxano, alcohol n-butílico o 2-metil-2-pentanol, a una temperatura entre 100°C y 120°C durante varias horas. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo sin ácido, a una temperatura entre 100°C y 160°C durante 1-3 horas por irradiación de microondas.
- 25 Los compuestos de interés Idn pueden sintetizarse por condensación de las Ildr con varias aminas XI. La reacción puede realizarse por irradiación de microondas a 140-160°C durante 1-3 horas con o sin disolvente orgánico, por ejemplo con N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidin-2-ona o alcohol n-butílico.
- 30 D. Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Ido (esquema 62)

Esquema 62



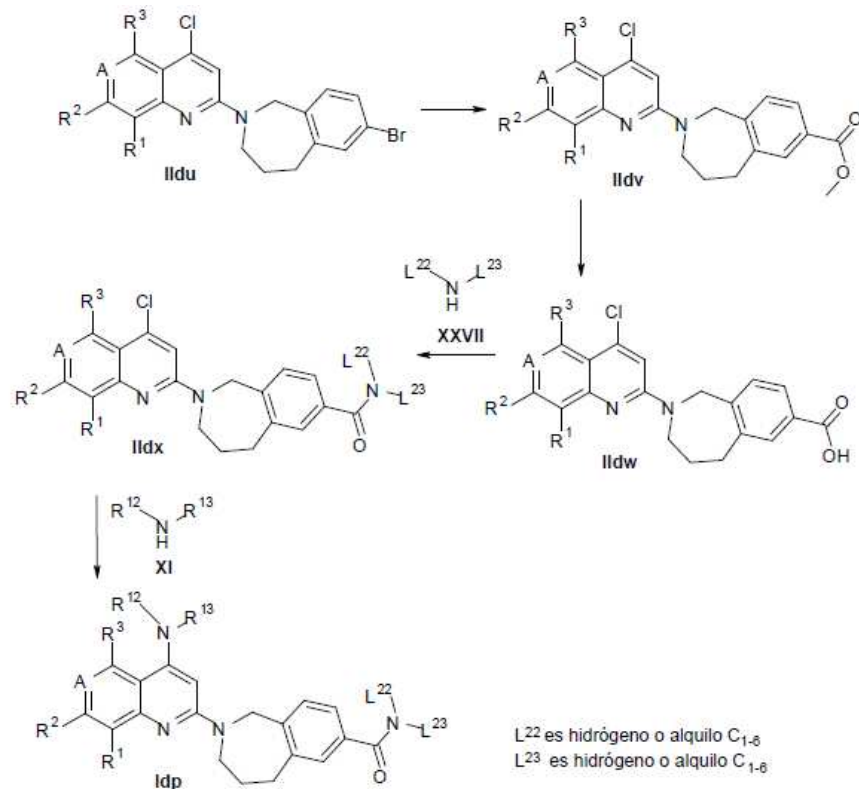
5 Los compuestos de interés Ido pueden obtenerse con arreglo al esquema 62. Partiendo de los fenoles Ilds, por alquilación con varios XXVI se obtienen los Ildt. Por condensación de los Ildt con varias aminas XI se obtienen los compuestos de interés Ido.

10 Los compuestos Ildt pueden sintetizarse por alquilación de los fenoles Ilds con los XXVI. La reacción puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo carbonato de cesio, tert-butóxido sódico, tert-butóxido potásico, hidruro sódico o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente orgánico inerte del tipo diclorometano, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo o 1-metil-pirrolidin-2-ona, normalmente a temperatura ambiente durante varias horas.

15 Los compuestos de interés Ido pueden sintetizarse por condensación de los Ildt con varias aminas XI. La reacción puede realizarse por irradiación de microondas a una temperatura entre 140°C y 160°C durante un tiempo de 1 a 3 horas con o sin disolvente orgánico, por ejemplo con N,N-dimetil-formamida, 1-metil-pirrolidin-2-ona o alcohol n-butílico.

20 F. Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Idp (esquema 63)

Esquema 63



5 Los compuestos de interés Idp pueden obtenerse con arreglo al esquema 63. Partiendo de los Ildu, por carbonilación catalizada con paladio de los carboxilato de metilos Ildv. Por hidrólisis básica de los ésteres Ildv para formar los ácidos Ildw y posterior condensación con varias aminas XXVII se obtienen las amidas Ildx. Por condensación de las Ildx con varias aminas XI se obtienen los compuestos de interés Idp.

10 La carbonilación de Ildu catalizada con paladio para formar los correspondientes ésteres de metilo Ildv puede realizarse con presión de monóxido de carbono (1 atmósfera) en metanol. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el bis(trifenilfosfina)di-cloropaladio(II), acetato de paladio(II), tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) o tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), en presencia o ausencia de un ligando fosfina, por ejemplo con triciclohexilfosfina o trifenilfosfina, y una base adecuada del tipo trietilamina, carbonato sódico o carbonato potásico, a una temperatura entre 60°C y 120°C durante varias horas.

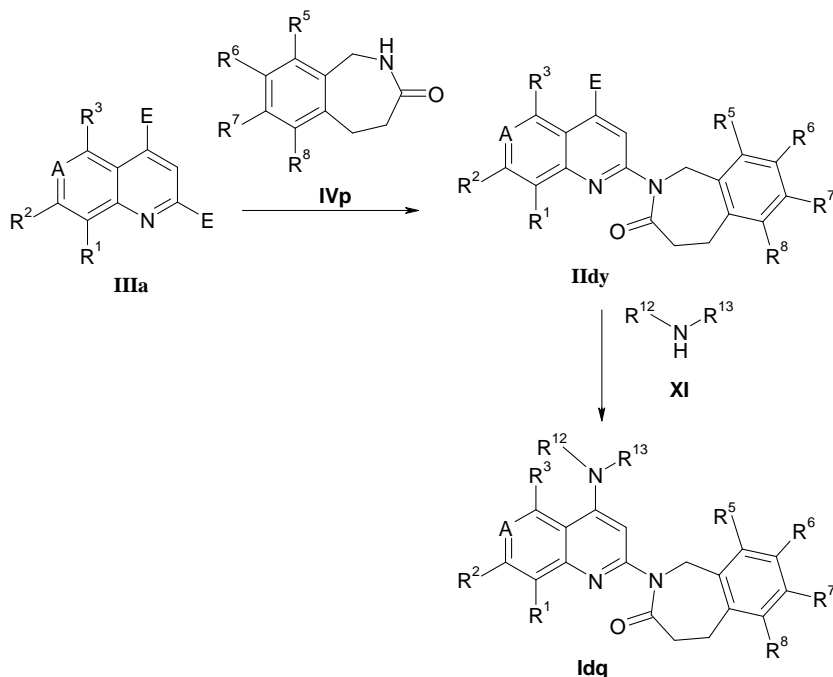
15 La hidrólisis de los ésteres de metilo Ildv para formar los ácidos Ildw puede efectuarse en presencia de una base inorgánica acuosa, por ejemplo hidróxido de litio, hidróxido sódico o hidróxido potásico, en a disolvente del tipo metanol, 1,4-dioxano o tetrahidrofurano, a temperatura ambiente durante varias horas.

20 Las amidas Ildx pueden sintetizarse por condensación de varias aminas XXVII con ácidos carboxílicos Ildw. La reacción se lleva a cabo normalmente con reactivos de condensación estándar de los péptidos, por ejemplo la 1-etil-3-(3-dimetil-aminopropil)carbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio y diisopropiletil-amina o hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, y una base del tipo trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente inerte apropiado, por ejemplo diclorometano o N,N-dimetilformamida o mezclas de los mismos, a temperatura ambiente durante varias horas.

30 Los compuestos de interés Idp pueden sintetizarse por condensación de las amidas Ildx con varias aminas XI. La reacción puede realizarse por irradiación de microondas a una temperatura entre 140°C y 160°C, durante un tiempo de 1 a 3 horas, con o sin disolvente orgánico, por ejemplo con N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidin-2-ona o alcohol n-butílico.

G. Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Idq (esquema 64)

Esquema 64



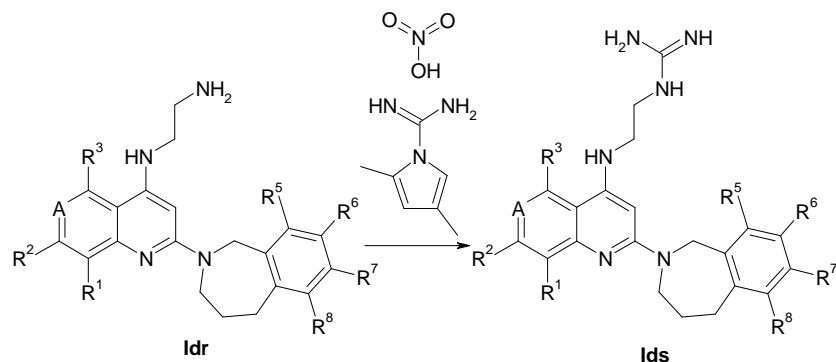
5 Los compuestos de interés **Idq** pueden obtenerse con arreglo al esquema 64. Por condensación de las lactamas **IVp** catalizada con paladio con 2,4-dihaloquinolinas **IIIa** se obtienen los compuestos intermedios **II dy**. Por condensación de las **II dy** con varias aminas **XI** se generan los compuestos de interés **Idq**.

10 Los compuestos intermedios **II dy** pueden sintetizarse a partir de las lactamas **IVp** por condensación con las 2,4-dihaloquinolinas **IIIa**. La reacción puede llevarse a cabo normalmente en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo bis(trifenilfosfina)dicloropaladio(II), acetato de paladio(II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) o tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0), en presencia de un ligando fosfina, por ejemplo triciclohexilfosfina o 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, con una base adecuada, por ejemplo el fosfato potásico tribásico, carbonato sódico o carbonato potásico, en un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo dioxano o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 100°C y 150°C durante varias horas.

15 Los compuestos de interés **Idq** pueden sintetizarse por condensación de las **II dy** con varias aminas **XI**. La reacción puede realizarse por irradiación de microondas a una temperatura entre 140°C y 160°C, durante un tiempo de 1 a 3 horas, con o sin disolvente orgánico, por ejemplo con N,N-dimetil-formamida, 1-metil-pirrolidin-2-ona o alcohol n-butílico.

20 H. Método general de síntesis de compuestos de la fórmula **Ids** (esquema 65)

Esquema 65

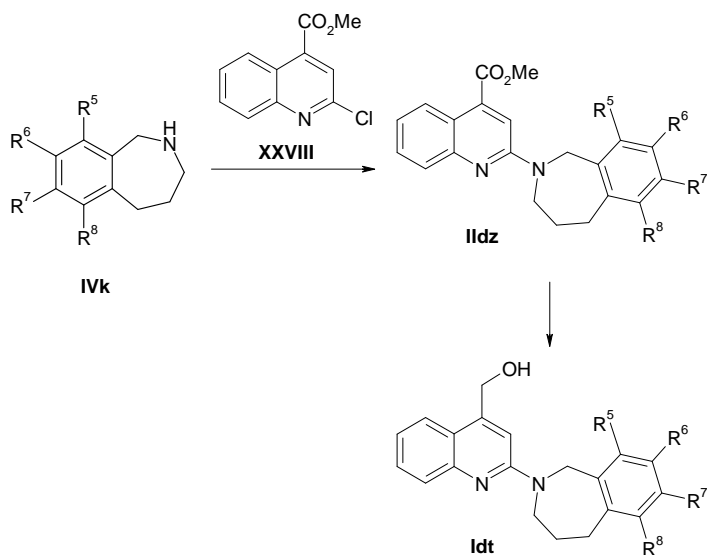


25 Los compuestos de interés **Ids** pueden obtenerse con arreglo al esquema 65. Partiendo de las diaminas **Idr** (obtenidas de modo similar a las **Idm** en el esquema 59 o esquema 60), por guanidación con el nitrato de la 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-carboximidamida se obtienen las guanidinas **Ids**. La reacción puede llevarse a cabo en un disolvente adecuado del tipo etanol, normalmente a una temperatura entre 70°C y 90°C durante varias horas.

L. Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Idt (esquema 66)

Esquema 66

5



10 Los compuestos de interés Idt pueden obtenerse con arreglo al esquema 66. Partiendo de las benzoazepinas IVk, por condensación con el 2-cloro-quinolina-4-carboxilato de metilo XXVIII se obtienen los compuestos Ildz, que a su vez se reducen para formar los compuestos de interés Idt.

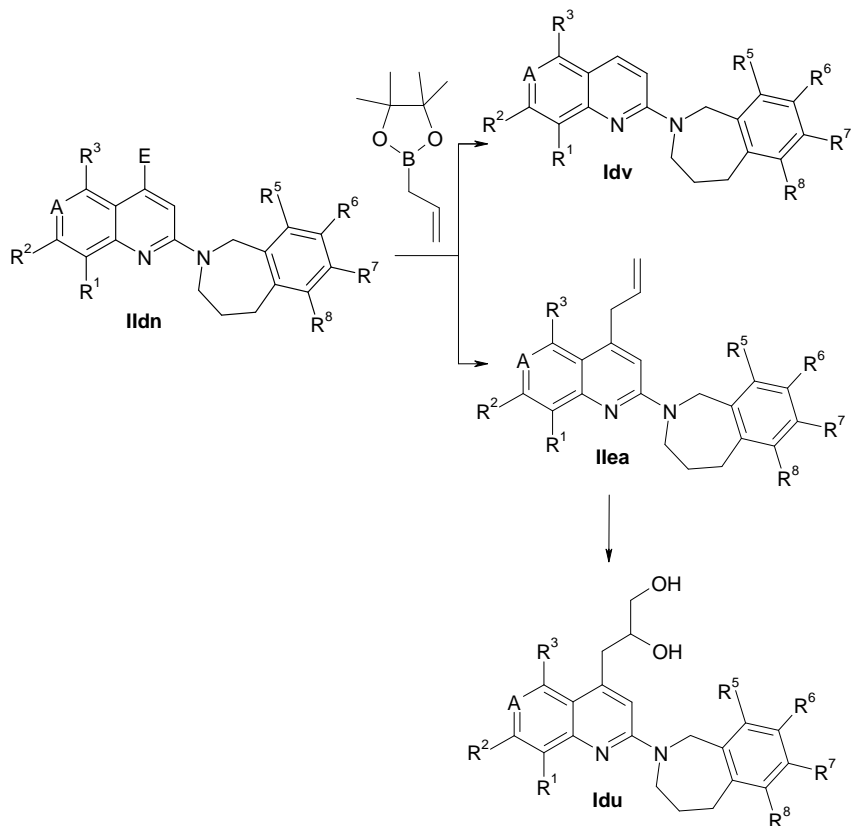
15 Los ésteres Ildz pueden sintetizarse a partir de las benzoazepinas IVk por condensación con el 2-cloro-quinolina-4-carboxilato de metilo XXVIII. La reacción puede llevarse a cabo con un ácido idóneo, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente orgánico adecuado del tipo tolueno, dioxano, alcohol n-butílico o 2-metil-2-pentanol, a una temperatura entre 100°C y 120°C durante varias horas. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo sin ácido, a una temperatura entre 100°C y 160°C durante un tiempo de 1 a 3 horas por irradiación de microondas.

20 Los alcoholes Idt pueden sintetizarse a partir de los ésteres de metilo Ildz por reducción. La reacción se realiza normalmente en una solución de borano en tetrahidrofurano a 0°C, agitando a continuación a la temperatura de reflujo durante varias horas.

M. Método general de síntesis de las fórmulas Idu y Idv (esquema 67)

25

Esquema 67



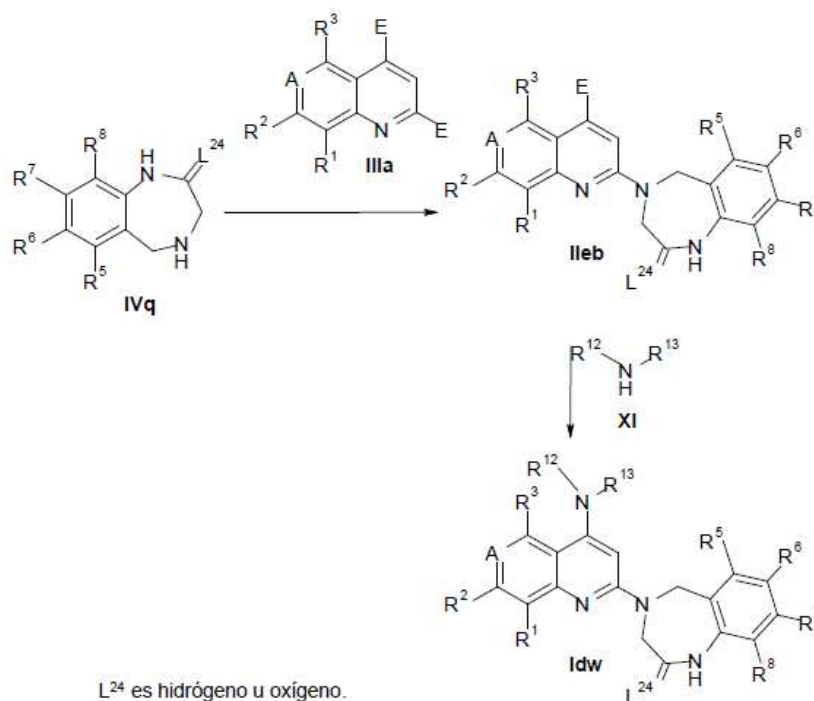
5 Los compuestos de interés Idu y Idv pueden obtenerse con arreglo al esquema 67. Partiendo de las 4-halogeno-quinolinas Ildn, por reacción de condensación de Suzuki con el 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano se obtienen las 4-alil-quinolinas Ilea y los compuestos Idv como producto secundario. Las 4-alil-quinolinas Ilea se convierten seguidamente en los compuestos de interés Idu por una dihidroxilación de Upjohn.

10 Las 4-alil-quinolinas Ilea y los compuestos Idv pueden sintetizarse a partir de las 4-halogeno-quinolinas Ildn por una condensación de Suzuki con el 2-alil-4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolano. La reacción se realiza normalmente en 1,2-dimetoxietano y agua con carbonato potásico, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), a una temperatura entre 80°C y 140°C durante varias horas por irradiación de microondas. Como alternativa, las reacciones pueden efectuarse a temperatura elevada, por ejemplo entre 100°C y 140°C, durante un período de reacción prolongado sin aplicar irradiación de microondas.

15 Los compuestos de interés Idu pueden sintetizarse a partir de las 4-alil-quinolinas Ilea por una dihidroxilación de Upjohn. La reacción puede efectuarse normalmente en agua con tetróxido de osmio y N-metil-morfolina-N-óxido a temperatura ambiente durante varias horas.

20 P. Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Idw (esquema 68)

Esquema 68



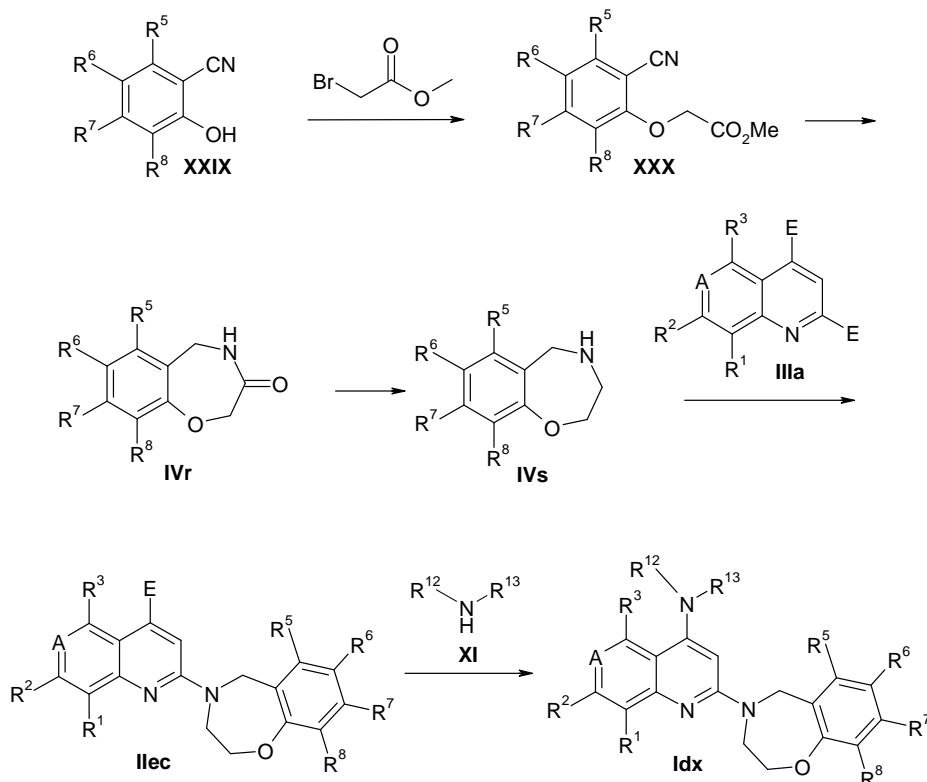
Los compuestos de interés Idw pueden obtenerse con arreglo al esquema 68. Partiendo de las diazepinas IVq, por condensación de las 2,4-dihalogeno-quinolinas IIIa con los IVq se obtienen las IIeb. Por la posterior condensación de las IIeb con varias aminas XI se generan los compuestos de interés Idw.

Los compuestos IIeb pueden sintetizarse por condensación de las 2,4-dihalogeno-quinolinas IIIa con las diazepinas IVq. La reacción puede llevarse a cabo con un ácido apropiado, por ejemplo ácido clorhídrico o ácido p-toluenosulfónico, en un disolvente orgánico adecuado del tipo tolueno, dioxano, alcohol n-butílico o 2-metil-2-pentanol, a una temperatura entre 100°C y 120°C, durante varias horas. Como alternativa, la reacción puede llevarse a cabo sin ácido, a una temperatura entre 100°C y 160°C durante un tiempo de 1 a 3 horas por irradiación de microondas.

Los compuestos de interés Idw pueden sintetizarse por condensación de los compuestos IIeb con varias aminas XI. La reacción puede llevarse a cabo normalmente en presencia de un catalizador de paladio, por ejemplo el [1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno]dicloropaladio(II), (trifenilfosfina)di-cloropaladio(II), acetato de paladio(II) o tri(dibencilideno-acetona)dipaladio(0), en presencia de un ligando fosfina, por ejemplo el bis(difenilfosfino)ferroceno, triciclohexilfosfina o 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno, con una base adecuada del tipo tert-butóxido sódico, en un disolvente orgánico inerte apropiado, por ejemplo dioxano o N,N-dimetil-formamida, a una temperatura entre 100°C y 150°C, durante un tiempo de 1 a 3 horas por irradiación de microondas. Como alternativa, las reacciones pueden efectuarse a temperatura elevada, por ejemplo entre 100°C y 140°C, durante un período de reacción prolongado sin aplicar irradiación de microondas.

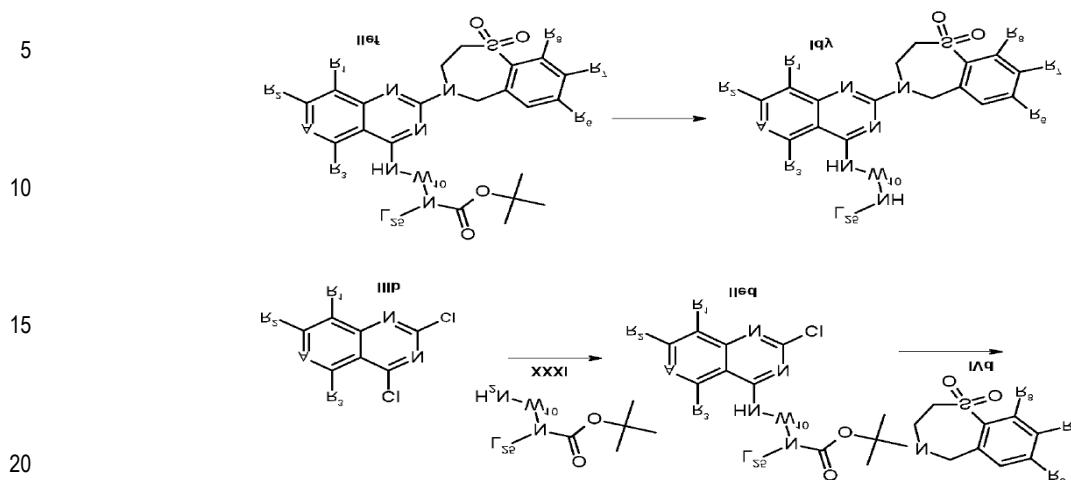
R. Método general de síntesis de compuestos de la fórmula Idx (esquema 69)

Esquema 69



- 5 Los compuestos de interés Idx pueden obtenerse con arreglo al esquema 69. Partiendo de los hidroxibenzonitrilos XXIX, por alquilación con bromoacetato de metilo se obtienen los ésteres XXX. Por ciclación intramolecular de los compuestos XXX se generan las benzooxazepin-3-onas IVr, que a su vez se convierten en las benzooxazepinas IVs por reducción. Por condensación de las IVs con 2,4-dihalogeno-quinolinas IIIa se obtienen las IIec. Por la posterior condensación de las IIec con varias aminas XI se obtienen los compuestos de interés Idx.
- 10 Los ésteres XXX pueden sintetizarse por alquilación de los hidroxibenzonitrilos XXIX con bromoacetato de metilo. La reacción se efectúa normalmente en acetona con carbonato potásico a temperatura ambiente durante varias horas.
- 15 Las benzooxazepin-3-onas IVr pueden sintetizarse a partir de los ésteres XXX por ciclación intramolecular. La reacción puede llevarse a cabo en metanol con níquel Raney a temperatura ambiente durante varias horas con una presión de hidrógeno de 1 atmósfera.
- 20 Las benzooxazepinas IVs pueden sintetizarse a partir de las benzooxazepin-3-onas IVr por reducción de la lactama. La reacción se realiza normalmente en un disolvente inerte, por ejemplo tetrahidrofurano, éter de dietilo o mezclas de los mismos, con hidruro de litio y aluminio, normalmente a 0°C, agitando a continuación a la temperatura de reflujo durante varias horas.
- 25 Las quinolinas sustituidas IIec pueden sintetizarse por condensación de las benzooxazepinas IVs con las 2,4-dihalogeno-quinolinas IIIa. La reacción puede llevarse a cabo con una base adecuada, por ejemplo carbonato potásico, carbonato de cesio, diisopropiletilamina, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente orgánico inerte del tipo tolueno, tetrahidrofurano, 1-metil-pirrolidin-2-ona o N,N-dimetilformamida, normalmente a una temperatura entre 100°C y 180°C, durante un tiempo de 1 a 3 horas por irradiación de microondas.
- 30 Los compuestos de interés Idx pueden sintetizarse por condensación de las quinolinas sustituidas IIec con varias aminas XI. La reacción puede realizarse por irradiación de microondas a una temperatura entre 140°C y 180°C durante un tiempo de 1 a 3 horas con o sin disolvente orgánico, por ejemplo con N,N-dimetilformamida, 1-metil-pirrolidin-2-ona o alcohol n-butílico.

Vía general sintética para la fórmula Idy (Esquema 70)
Esquema 70



W¹⁰ es metilciclopropilo y L²⁵ es hidrógeno
o W¹⁰ y L²⁵ con nitrógeno se unen para formar pirrolidin-3-ilo.

Los compuestos de interés de fórmula IIdy pueden prepararse de conformidad con el Esquema 70. La condensación de 2,4-dicloro-quinazalinas IIIb con varias aminas XXXI seguido de reacción con 5,5-dióxidos de 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepteno proporciona quinazalinas 2,4-disustituidas IIdf. La desprotección de tert-butiloxycarbonilo de IIdf genera el compuesto objetivo IIdy.

Las 2-cloro-4-amino quinazalinas IIdc pueden prepararse mediante condensación de IIIb con varias aminas XXXI. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base apropiada tal como trietilamina en un disolvente apropiado tal como metanol, tetrahidrofurano, diclorometano o sus mezclas a una temperatura entre 0°C y la temperatura ambiente durante varias horas.

Las quinazalinas 4-disustituidas IIdf pueden obtenerse mediante la condensación de IIdc con 5,5-dióxidos de 6,7,8,9-tetrahidro-5-tia-8-aza-benzociclohepteno IId. La reacción puede llevarse a cabo con o sin un ácido tal como ácido 4-metilbencensulfónico y cloruro de amonio, en un disolvente apropiado tal como etanol o N,N-dimetilformamida a una temperatura elevada entre 50°C y 120°C durante varias horas, típicamente a 70°C durante la noche.

Los compuestos de interés de fórmula IIdy pueden prepararse a partir de la desprotección de tert-butiloxycarbonilo de quinazalinas 4-disustituidas IIdf. La reacción puede llevarse a cabo con un ácido apropiado tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico en un disolvente apropiado tal como diclorometano, acetato de etilo o 1,4-dioxano, entre 0°C y la temperatura ambiente durante entre 30 minutos y 16 horas.

La invención se refiere también a un compuesto de la fórmula (I) para el uso como sustancia terapéuticamente activa.

La invención se refiere a un compuesto de la fórmula (I) para el uso como medicamento.

La invención se refiere también a una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) y un vehículo terapéuticamente inerte.

La invención se refiere en particular a un compuesto de la fórmula (I) para uso en el tratamiento o la profilaxis de una infección del virus sincicial respiratorio.

Dichos medicamentos, p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas, pueden administrarse por vía oral, p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones. Sin embargo, la administración puede realizarse también por vía rectal, p.ej. en forma de supositorios o por vía parenteral, p.ej. en forma de soluciones inyectables que contienen una cantidad eficaz de un compuesto definido antes.

La composición farmacéutica recién mencionada puede prepararse procesando los compuestos de esta invención con vehículos (excipientes) orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente inertes. Por ejemplo, como vehículos para tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina duras pueden utilizarse la lactosa, almidón de maíz o

sus derivados, talco, ácidos esteáricos y sus sales o similares. Los vehículos apropiados para las cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, los polioles semisólidos y líquidos y similares. Sin embargo, en función de la naturaleza de la sustancia activa no es necesario utilizar los vehículos, que se requieren normalmente en el caso de las cápsulas de gelatina blanda. Los vehículos apropiados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, glicerina, aceites vegetales y similares. Los vehículos apropiados para los supositorios son, por ejemplo los aceites naturales o hidrogenados, las ceras, las grasas, los polioles semilíquidos o líquidos y similares.

La composición farmacéutica puede contener además conservantes, solubilizantes, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes enmascarantes o antioxidantes. La composición puede contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación depende de varios factores, por ejemplo el modo de administración, el compuesto, la edad y/o el estado general de salud del individuo. Las dosis pueden administrarse diariamente en una cantidad de 5-400 mg/kg, con preferencia de 10-100 mg/kg y puede tomarse en una sola dosis o dividirse en varias subdosis.

Un compuesto de la fórmula (I), si se obtiene con arreglo al proceso anterior, es también objeto de la invención.

La invención se ilustra con los ejemplos siguientes, que no tienen carácter limitante. A menos que se indique explícitamente otra cosa, todas las reacciones, condiciones de reacción, abreviaturas y símbolos tienen los significados que los expertos en química orgánica ya conocen.

Ejemplos

Los compuestos intermedios y los compuestos finales se purifican por cromatografía flash, empleando uno de los instrumentos siguientes: i) sistema Biotage SP1 y el módulo de cartuchos Quad 12/25. ii) instrumento de cromatografía ISCO combi-flash. Marcas del gel de sílice y tamaños de poro: i) KP-SIL 60 Å, tamaño de partícula: 40-60 µm; ii) nº de registro CAS: gel de sílice: 63231-67-4, tamaño de partícula: gel de sílice de 47-60 micras; iii) ZCX de Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd., tamaño de poro: 200-300 ó 300-400.

Los compuestos intermedios y los compuestos finales se purifican por HPLC preparativa en una columna en fase inversa, empleando la columna X Bridge™ Perp C₁₈ (5 µm, OBD™ 30 x 100 mm) o la columna SunFire™ Perp C₁₈ (5 µm, OBD™ 30 x 100 mm).

La CL y los espectros EM se obtienen en un aparato del tipo MicroMass Platform LC (Waters™ Alliance 2795-ZQ2000). Las condiciones estándar de la CL-EM son las siguientes (duración del análisis: 6 minutos): medio ácido: A: 0,1% de ácido fórmico en H₂O; B: 0,1% de ácido fórmico en acetonitrilo; medio básico: A: 0,01% de NH₃·H₂O en H₂O; B: acetonitrilo; medio neutro: A: H₂O; B: acetonitrilo.

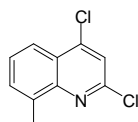
Espectros de masas (EM): por lo general solamente se anotan los iones que indican el peso molecular del compuesto original y, a menos que se defina de otro modo, el ion másico anotado es el ion másico positivo (M+H)⁺.

Las reacciones asistidas con microondas se efectúan en un aparato Biotage Initiator Sixty.

Los espectros RMN se obtienen en un instrumento Bruker Avance a 400 MHz.

Todas las reacciones, en las que intervienen reactivos sensibles al aire, se efectúan en atmósfera de argón. Los reactivos se emplean tal como se reciben de los proveedores comerciales, sin ningún paso adicional de purificación, a menos que se advierta lo contrario.

Compuesto intermedio 1-1 2,4-dicloro-8-metilquinolina

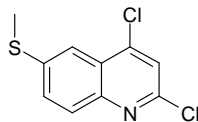


En un matraz de fondo redondo de tres bocas, equipado con un condensador de reflujo y termómetro, que contiene el cloruro de fosforilo (400 ml), se introducen la 2-metilaniлина (50 g, 0,47 moles) y el ácido propanodioico (73 g, 0,7 moles). Se calienta la mezcla y se agita a 95°C durante 16 horas y a 145°C durante 1 hora. Se evaporan los componentes volátiles con vacío y se vierte el aceite negro residual sobre hielo triturado con agitación. Se extrae la mezcla resultante con diclorometano (300 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico hasta que el pH de la fase acuosa es de 7~8, se lavan con salmuera (300 ml), se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash

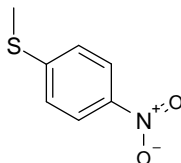
(acetato de etilo al 3 % en éter de petróleo), obteniéndose 65 g del producto puro (el rendimiento es del 65,3%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 212.

Compuesto intermedio 1-2

5 2,4-dicloro-6-(metilsulfanil)quinolina

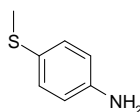


1-(metilsulfanil)-4-nitrobenceno



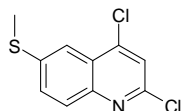
10 A una suspensión de p-nitrotiofenol (20 g, 0,129 moles) en agua (150 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución acuosa de hidróxido sódico (75 ml, 2 N). Después se agita la mezcla durante 15 minutos, se enfría a 10°C y se le añade lentamente el yoduro de metilo (57 g, 25 ml, 0,401 moles). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 2,5 horas. Se extrae la mezcla resultante con éter de dietilo (100 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (200 ml) y salmuera (200 ml), se secan con sulfato cálcico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 11 g del 1-(metilsulfanil)-4-nitrobenceno en forma de sólido amarillo.

4-(metilsulfanil)anilina



20 En un matraz redondo equipado con un balón lleno de hidrógeno se hidrogena a temperatura ambiente durante 16 horas una suspensión del 1-(metilsulfanil)-4-nitrobenceno (10,5 g, 0,062 moles) y níquel Raney (5 g) en metanol (250 ml). Se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío, obteniéndose 8,0 g de la 4-(metilsulfanil)anilina en forma de aceite incoloro.

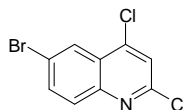
25 2,4-dicloro-6-(metilsulfanil)quinolina



30 Se puede obtener el compuesto intermedio 1-2 de modo similar al compuesto intermedio 1-1 empleando la 4-(metilsulfanil)anilina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 244.

Compuesto intermedio 1-3

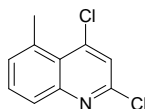
6-bromo-2,4-dicloroquinolina



35 Se puede obtener el compuesto intermedio 1-3 de modo similar al compuesto intermedio 1-1 empleando la 4-bromoanilina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 276.

Compuesto intermedio 1-4

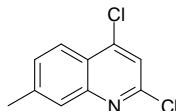
2,4-dicloro-5-metilquinolina



40

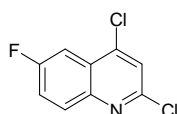
Se puede obtener el compuesto intermedio 1-4 de modo similar al compuesto intermedio 1-1 empleando la 3-metil-anilina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 212.

5 Compuesto intermedio 1-5
2,4-dicloro-7-metilquinolina



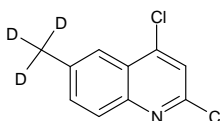
Se puede obtener el compuesto intermedio 1-5 de modo similar al compuesto intermedio 1-1 empleando la 3-metil-anilina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 212.

10 Compuesto intermedio 1-6
2,4-dicloro-6-fluor-quinolina



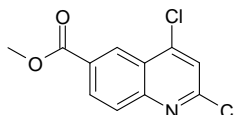
15 Se puede obtener el compuesto intermedio 1-6 de modo similar al compuesto intermedio 1-1 empleando la 4-fluor-anilina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 216.

Compuesto intermedio 1-8
2,4-dicloro-6-trideuteriometil-quinolina



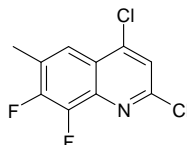
20 Se puede obtener el compuesto intermedio 1-8 de modo similar al compuesto intermedio 1-1 empleando la 4-tri-deuteriometil-anilina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 215.

25 Compuesto intermedio 1-9
2,4-dicloro-quinolina-6-carboxilato de metilo



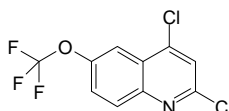
30 Se puede obtener el compuesto intermedio 1-9 de modo similar al compuesto intermedio 1-1 empleando el 4-amino-benzoato de metilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 256.

Compuesto intermedio 1-10
2,4-dicloro-7,8-difluoro-6-metilquinolina



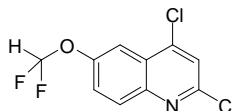
35 Se puede obtener el compuesto intermedio 1-10 de modo similar al compuesto intermedio 1-1 empleando la 2,3-difluoro-4-metil-anilina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 248.

40 Compuesto intermedio 1-11
2,4-dicloro-6-(trifluorometoxi)quinolina



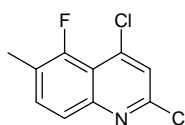
Se puede obtener el compuesto intermedio 1-11 de modo similar al compuesto intermedio 1-1 empleando la 4-(trifluorometoxi)anilina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 282.

- 5 Compuesto intermedio 1-12
2,4-dicloro-6-(difluorometoxi)quinolina



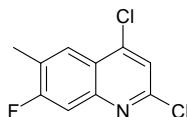
- 10 Se puede obtener el compuesto intermedio 1-12 de modo similar al compuesto intermedio 1-1 empleando la 4-(difluorometoxi)anilina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 264.

- Compuesto intermedio 1-13
2,4-dicloro-5-fluor-6-metilquinolina



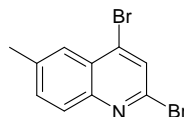
- 15 Se puede obtener el compuesto intermedio 1-13 de modo similar al compuesto intermedio 1-1 empleando la 3-fluoro-4-metil-anilina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 230.

- 20 Compuesto intermedio 1-14
2,4-dicloro-7-fluor-6-metilquinolina



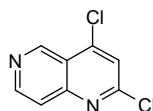
- 25 Se puede obtener el compuesto intermedio 1-14 de modo similar al compuesto intermedio 1-1 empleando la 3-fluoro-4-metil-anilina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 230.

- Compuesto intermedio 1-15
2,4-dibromo-6-metilquinolina

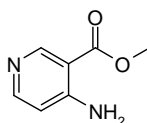


- 30 Se puede obtener el compuesto intermedio 1-15 de modo similar al compuesto intermedio 1-1 empleando la 4-metil-anilina, el ácido propanodioico y bromuro de fosforilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 300, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,91 - 7,88 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,62 - 7,56 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1 H), 2,57 (s, 3 H).

- 35 Compuesto intermedio 1-16
2,4-dicloro-1,6-naftiridina



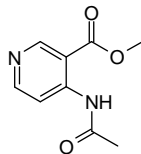
4-aminopiridina-3-carboxilato de metilo



- 40 Se agita a reflujo durante 24 horas una mezcla del compuesto ácido 4-aminopiridina-3-carboxílico (100 g, 0,7 moles) y ácido sulfúrico concentrado (400 g, 4,0 moles) en metanol absoluto (1,5 l). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se diluye el residuo con agua-hielo (800 ml), se basifica con una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N

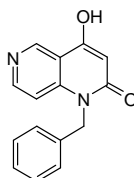
a un pH aproximado de 10 y se extrae con acetato de etilo (300 ml \times 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (500 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

5 4-(acetilamino)piridina-3-carboxilato de metilo



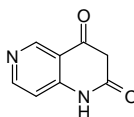
10 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del 4-aminopiridina-3-carboxilato de metilo (100 g, 0,6 moles) y anhídrido acético (240 g, 2,4 moles) en 1,4-dioxano anhidro (1,2 l). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se diluye con agua (800 ml). Se neutraliza la mezcla con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a un pH de 7. Se recoge el sólido formado por filtración y se seca con vacío, obteniéndose 50 g del 4-(acetilamino)piridina-3-carboxilato de metilo en forma de sólido blanco.

1-bencil-4-hidroxi-1,6-naftiridin-2(1H)-ona



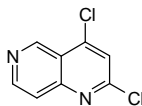
15 Se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos una mezcla del 4-(acetilamino)piridina-3-carboxilato de metilo (70 g, 0,36 moles) e hidruro sódico (50 g, 1,25 moles, al 60% en aceite mineral) en tetrahidrofurano anhidro (800 ml). A la mezcla anterior se le añade el bromometilbenceno (60 g, 0,36 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre hielo triturado (600 ml), se concentra con vacío y se lava con acetato de etilo (400 ml). Se neutraliza la fase acuosa a un pH de 7 por adición de una solución acuosa 3 N de ácido clorhídrico. Se recoge el sólido formado por filtración y se seca con vacío, obteniéndose 24 g de la 1-bencil-4-hidroxi-1,6-naftiridin-2(1H)-ona en forma de sólido amarillo pálido.

25 1,6-naftiridina-2,4(1H,3H)-diona



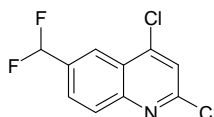
30 Se calienta con agitación a 120°C durante una noche una mezcla de la 1-bencil-4-hidroxi-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (21 g, 0,08 moles) y el ácido trifluorometanosulfónico (100 ml). Se emplea directamente la mezcla reaccionante en el paso siguiente.

2,4-dicloro-1,6-naftiridina

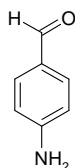


35 Se calienta con agitación a 100°C durante 3 horas una mezcla de la 1,6-naftiridina-2,4(1H,3H)-diona (10 g, 0,06 moles) y el cloruro de fosforilo (180 g). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se vierte el residuo sobre agua-hielo (200 g) y se extrae con acetato de etilo (200 ml \times 5). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose el producto en bruto. RMN- ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 9,57 (s, 1 H), 8,90 - 8,89 (d, J = 5,6 Hz, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 7,94 - 7,93 (d, J = 6,0 Hz, 1 H).

40 Compuesto intermedio 1-17
2,4-dicloro-6-difluorometilquinolina

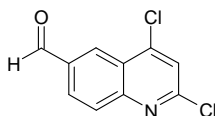


4-aminobenzaldehído



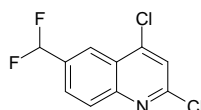
A una solución del 4-nitrobenzaldehído (2,0 g, 0,133 moles) en ácido acético (150 ml) y agua (15 ml) se le añade polvo de hierro (1,48 g, 0,265 moles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche.
 5 Se filtra la mezcla y se extrae con diclorometano (50 ml \times 3). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con acetato de etilo al 10% en éter de petróleo), obteniéndose 1,2 g del producto puro (el rendimiento es del 75%).

2,4-dicloroquinolina-6-carbaldehído



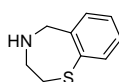
10 Se calienta con agitación a 95°C durante 16 horas una mezcla del 4-aminobenzaldehído (14 g, 0,116 moles), el ácido propanodioico (14,4 g, 0,139 moles) y el cloruro de fosforilo (180 g). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose
 15 150 mg del producto puro (el rendimiento es del 0,57%).

2,4-dicloro-6-difluormetilquinolina

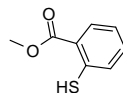


20 Se mantiene a reflujo durante una noche una mezcla del 2,4-dicloroquinolina-6-carbaldehído (45,2 mg, 0,2 mmoles) y trifluoruro de dietilaminoazufre (32,2 mg, 0,2 mmoles) en 1,2-dicloroetano (15 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de capa fina, obteniéndose 20 mg del producto deseado (el rendimiento es del 40,3%), EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 248, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,28 (s, 1 H), 8,10 - 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,90 - 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 6,95 - 6,62 (t, J = 56 Hz, 1 H).

25 Compuesto intermedio 2-1
 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

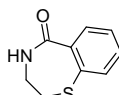


30 2-sulfanilbenzoato de metilo



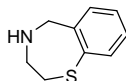
35 En atmósfera de argón, a una solución enfriada a 0°C del ácido sulfúrico concentrado (72 g) en metanol (1,5 l) se le añade en porciones el ácido 2-sulfanilbenzoico (300 g, 1,95 moles). Después de mantener la mezcla reaccionante a reflujo con agitación durante 18 horas, se concentra con vacío. Se diluye el residuo con agua (800 ml), se basicifica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a un pH aproximado de 7 y se extrae con diclorometano (600 ml \times 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (800 ml), se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 300 g del 2-sulfanilbenzoato de metilo (el rendimiento es del 91%) en forma de aceite ligeramente amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

40 3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-ona



5 A una solución enfriada del 2-sulfanilbenzoato de metilo (200 g, 1,19 moles) en tetrahidrofurano y N,N-dimetilformamida (2 l, V/V = 1/1) se le añaden a 0°C el clorhidrato de la 2-cloroetanamina (138 g, 1,19 moles) y después en porciones el hidruro sódico (143 g, 3,57 moles, al 60% en aceite mineral). Después de agitar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se vierte sobre agua-hielo y se extrae con acetato de etilo (900 ml × 4). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (900 ml × 3), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se agita el residuo durante 1 hora en una solución de acetato de etilo y éter de petróleo (300 ml, V/V = 1/1). Se recoge el sólido por filtración y se seca con vacío, obteniéndose 100 g de la 3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-ona (el rendimiento es del 47%).

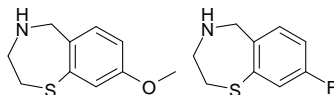
10 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



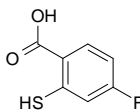
15 En un matraz, que contiene una suspensión enfriada de hidruro de litio y aluminio (44 g, 1,17 moles) en tetrahidrofurano seco (1,5 l), se introduce en porciones a 0°C la 3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-ona (150 g, 0,84 moles). Después de mantener la mezcla reaccionante a reflujo durante 18 horas, se enfría a 0°C y se le añade agua (25 ml) por goteo. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite y se lava con diclorometano. Se seca el líquido filtrado con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 125 g de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (el rendimiento es del 90%), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

20 Compuesto intermedio 2-2 y 2-3

8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (compuesto intermedio 2-2) y 8-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (compuesto intermedio 2-3)



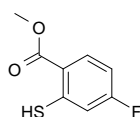
ácido 4-fluor-2-sulfanilbenzoico



25 A una solución enfriada del ácido 2-amino-4-fluor-benzoico (0,93 g, 6 mmoles) en agua (3 ml) se le añade ácido clorhídrico concentrado (1,2 ml) y después se le añade por goteo a 5°C una solución enfriada de nitrito sódico (0,41 g, 6 mmoles) en agua (2 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla a esta temperatura durante 30 minutos. Se prepara una solución enfriada de disulfuro disódico con agua hervida (2 ml), sulfuro sódico nonahidratado (1,57 g, 6,66 mmoles) y azufre (0,2 g, 6,6 mmoles) y una solución de hidróxido sódico (0,6 ml, 10 moles/l) y se le añade por goteo a 5°C a la mezcla anterior. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se acidifica con ácido clorhídrico. Se filtra el precipitado formado, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose 1,4 g del derivado disulfuro en forma de sólido amarillo (el rendimiento es del 70%). EM hallado (ESI⁻) [(M-H)] 341.

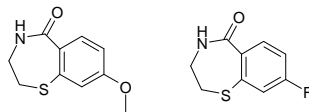
35 Se mantiene a reflujo durante 4 horas una mezcla del disulfuro (1,4 g, 4,1 mmoles) y polvo de cinc (0,18 g, 2,76 mmoles) en ácido acético (5 ml) y se enfría a temperatura ambiente. Se recoge el precipitado formado por filtración y se mantiene en ebullición durante 30 minutos en una solución acuosa de hidróxido sódico (0,15 g en 1,2 ml de agua). Después de enfriarse a 0°C, se acidifica la mezcla con ácido clorhídrico. Se recoge el sólido formado por filtración, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose 0,5 g del producto (el rendimiento es del 36%). EM hallado (ESI⁻) [(M-H)] 171.

4-fluor-2-sulfanilbenzoato de metilo



45 En atmósfera de argón se mantiene a reflujo durante 18 horas una mezcla del ácido 4-fluor-2-sulfanilbenzoico (6,0 g, 34,9 mmoles), ácido sulfúrico concentrado (6 ml) y metanol (200 ml). Se concentra la mezcla resultante con vacío. Se diluye el residuo con acetato de etilo, se lava con agua y se basifica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a un pH aproximado de 8. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 4,54 g del producto en bruto en forma de aceite marrón (el rendimiento es del 70%), que se emplea directamente en el paso siguiente sin más purificación. EM hallado (ESI⁻) [(M-H)] 185.

8-metoxi-3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-ona y 8-fluor-3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-ona

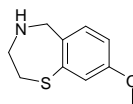


5 A una solución del 4-fluor-2-sulfanilbenzoato de metilo (3,0 g, 16 mmoles) y el clorhidrato de la 2-cloroetanamina (1,88 g, 16 mmoles) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se le añade en porciones el hidruro sódico (1,94 g, 48 mmoles, al 60 % en aceite mineral). Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante una noche. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se diluye el residuo con agua y después con una mezcla de acetato de etilo y éter de petróleo (1/10, V/V). Se agita la mezcla resultante durante 1 hora. Se recoge el precipitado resultante por filtración, se lava con éter de dietilo y éter de petróleo y se seca con vacío, formándose una mezcla de la 8-metoxi-3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-ona y la 8-fluor-3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-ona. Se purifica la mezcla anterior por
10 columna flash, obteniéndose 0,75 g del producto 8-metoxi-3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-ona en forma de sólido blanco pálido (el rendimiento es del 22%), EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 210 y 0,75 g del producto 8-fluor-3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-ona en forma de sólido blanco pálido (el rendimiento es del 23%), EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 198.

15

Compuesto intermedio 2-2

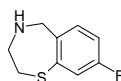
8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



20 Se puede obtener el compuesto intermedio 2-2 de modo similar al compuesto intermedio 2-1 empleando la 8-metoxi-3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-ona (el rendimiento es del 90%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 196.

Compuesto intermedio 2-3

8-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

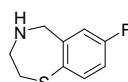


25

Se puede obtener el compuesto intermedio 2-3 de modo similar al compuesto intermedio 2-1 empleando la 8-fluor-3,4-dihidro-1,4-benzotiazepin-5(2H)-ona (el rendimiento es del 96%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 184.

Compuesto intermedio 2-4

30 7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



35 Se puede obtener el compuesto intermedio 2-4 de modo similar al compuesto intermedio 2-1 empleando el ácido 5-fluor-2-sulfanilbenzoico. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 184.

Compuesto intermedio 2-5

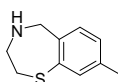
9-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



40 Se puede obtener el compuesto intermedio 2-5 de modo similar al compuesto intermedio 2-1 empleando el ácido 3-fluor-2-sulfanilbenzoico. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 184.

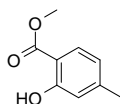
Compuesto intermedio 2-6

8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



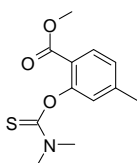
45

2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo



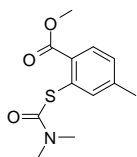
5 En atmósfera de nitrógeno se mantiene a reflujo durante 20 horas una mezcla del ácido 2-hidroxi-4-metilbenzoico (100,0 g, 657,2 mmoles), ácido sulfúrico concentrado (50 ml) y metanol (1000 ml). Se concentra la mezcla resultante con vacío. Se vierte el residuo sobre agua-hielo y se extrae con acetato de etilo (1000 ml). Se lava la fase orgánica con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 109 g del producto en bruto, el 2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo, en forma de aceite ligeramente marrón, que se emplea directamente en el paso siguiente sin más purificación.

10 2-[(dimetilcarbamotioil)oxi]-4-metilbenzoato de metilo



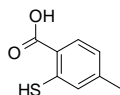
15 A una solución del 2-hidroxi-4-metilbenzoato de metilo (109 g, 657,2 mmoles) y el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (147,4 g, 1314,4 mmoles) en N,N-dimetilformamida (300 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución del cloruro de N,N-dimetilcarbamotioilo (97,5 g, 788,6 mmoles) en N,N-di-metilformamida (100 ml). Después de calentarse a 60°C durante 4 horas, se enfría la mezcla y se vierte sobre hielo. Se recoge el precipitado formado por filtración, se lava con agua (300 ml x 3) y se seca con vacío, obteniéndose 137 g del 2-[(dimetilcarbamotioil)oxi]-4-metilbenzoato de metilo en forma de sólido blanco mate (el rendimiento es del 82%).

2-[(dimetilcarbamotioil)sulfanil]-4-metilbenzoato de metilo



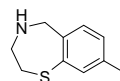
20 En un matraz de fondo redondo, que se somete a vacío y se rellena con nitrógeno, se calienta a 210°C durante 4 horas el 2-[(dimetilcarbamotioil)oxi]-4-metilbenzoato de metilo (52,0 g, 205,5 mmoles). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

25 ácido 4-metil-2-sulfanilbenzoico



30 Se somete a vacío y se rellena con nitrógeno 3 veces un matraz de fondo redondo que contiene una mezcla del 2-[(dimetilcarbamotioil)sulfanil]-4-metilbenzoato de metilo (50 g, 197,6 mmoles) y una solución acuosa de hidróxido sódico (120 ml, 4 N). Después de mantener la mezcla resultante a reflujo durante 2 horas, se enfría a 0°C y se acidifica con una solución acuosa del ácido clorhídrico (45 ml, 6 N). Se recoge el precipitado formado por filtración y se disuelve en acetato de etilo (500 ml). Se seca la solución con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose el ácido 4-metil-2-sulfanilbenzoico en forma de sólido ligeramente amarillo.

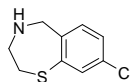
35 8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



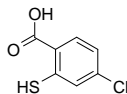
40 Se puede obtener el compuesto intermedio 2-6 de modo similar al compuesto intermedio 2-1 empleando el ácido 4-metil-2-sulfanilbenzoico. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 180.

Compuesto intermedio 2-7

8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

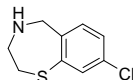


ácido 4-cloro-2-sulfanilbenzoico



5 A una mezcla enfriada en un baño de hielo del ácido clorhídrico concentrado (6 ml) e hielo (10 g) se le añade lentamente una solución del ácido 2-amino-4-clorobenzoico (4 g, 23,3 mmoles), hidróxido sódico (0,94 g, 23,5 mmoles) y nitrito sódico (1,6 g, 23,3 mmoles) en agua (30 ml). Se agita la mezcla resultante a 0°C durante 1 hora. Se calienta a 65°C en un vaso de precipitados una solución de etoximetanoditioato potásico (20,8 g, 65,2 mmoles) en agua (40 ml). A la solución anterior caliente se le añade lentamente la solución fría de la sal de diazonio mientras dura el desprendimiento de gas. Después de la adición se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se acidifica a un pH aproximado de 3 con una solución acuosa de ácido clorhídrico (4 N). Se decanta la fase acuosa del semisólido resultante y se disuelve el lodo en hidróxido sódico acuoso del 10% (20 ml). Se calienta la solución a 100°C durante 2 horas y se le añade hidrosulfito sódico (2 g). Se calienta la mezcla resultante con agitación a 100°C durante 10 minutos más, se enfría a temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho de Celite. Se acidifica el líquido filtrado a un pH aproximado de 4 con ácido clorhídrico concentrado. Se recoge el sólido formado por filtración, se lava con agua y se disuelve en metanol (10 ml) y éter de dietilo (150 ml). Se seca la solución con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 2,8 g del ácido 4-cloro-2-sulfanilbenzoico en forma de sólido amarillo (el rendimiento es del 63%).

8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



20 Se puede obtener el compuesto intermedio 2-7 de modo similar al compuesto intermedio 2-1 empleando el ácido 4-cloro-2-sulfanilbenzoico. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 200.

25 Compuesto intermedio 3
5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



1-(2-sulfanilfenil)etanona



30 En atmósfera de argón, a una suspensión de cloruro de aluminio (10,50 g, 78,8 mmoles) en benceno seco (200 ml) agitada en un baño de hielo se le añade por goteo una solución de la 1-[2-(bencilsulfanil)fenil]etan-1-ona (11,93 g, 49,2 mmoles) en benceno seco (100 ml). Después de agitar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se trata cuidadosamente con agua-hielo. Se lava la fase orgánica separada con agua y se extrae con una solución acuosa de hidróxido sódico al 5% (300 ml). Se acidifica la fase acuosa a un pH aproximado de 3 con ácido clorhídrico concentrado (12 N) y se extrae con diclorometano (300 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose 6,47 g del producto en bruto, la 1-(2-sulfanilfenil)etanona.

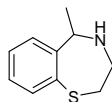
40 5-metil-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepina



45 A una solución de la 1-(2-sulfanilfenil)etanona (6,40 g, 42,05 mmoles) en etanol (80 ml) se le añade una solución acuosa de hidróxido potásico (7,08 g, 126,14 mmoles en 30 ml de agua) y una solución acuosa del bromhidrato de la 2-bromoetanamina (9,48 g, 46,25 mmoles en 30 ml de agua). Después de agitar a temperatura ambiente durante 6 horas se concentra la mezcla reaccionante con vacío para eliminar la mayor parte de etanol y se extrae con diclorometano (60 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (100 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose 5,92 g de la 5-metil-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepina.

50

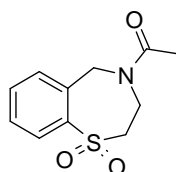
5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



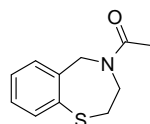
5 A una solución de la 5-metil-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepina (5,92 g, 33,40 mmoles) en metanol (100 ml) se le añade una solución de borhidruro sódico (3,16 g, 83,49 mmoles) en agua (60 ml). Después de agitar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de ajustar el pH a 9 con una solución acuosa de hidróxido sódico, se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (60 ml \times 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (100 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose 5,6 g de la 5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina, EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 180.

Compuesto intermedio 4

1-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-etanona

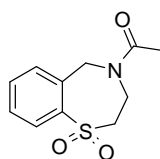


15 1-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona



20 En atmósfera de nitrógeno, a una solución de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (5 g, 30,3 mmoles) en diclorometano seco (100 ml) se le añade a temperatura ambiente la trietilamina (5,06 ml, 36,3 mmoles) y después se le añade por goteo a 0°C el anhídrido acético (3,43 ml, 36,3 mmoles). Se agita la solución resultante durante 1 hora dejando al mismo tiempo que la temperatura suba lentamente a temperatura ambiente. Se lava la mezcla con salmuera (50 ml \times 2), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 6,28 g de producto en forma de aceite amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

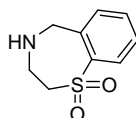
25 1-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-etanona



30 A una solución enfriada de la 1-(2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)etanona (6,27 g, 30,2 mmoles) en diclorometano (100 ml) se le añade a 10°C una suspensión del ácido 3-cloroperóxibenzoico (20,9 g, 90,8 mmoles, pureza del 75%) en diclorometano (50 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla resultante durante 1 hora dejando al mismo tiempo que la temperatura suba lentamente a temperatura ambiente. Se lava la mezcla con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (100 ml \times 2), una solución acuosa saturada de sulfito sódico (100 ml \times 2) y salmuera (100 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se agita el residuo en éter de dietilo (50 ml), se recoge el sólido por filtración y se seca con vacío, obteniéndose 6 g de la 1-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-etanona en forma de polvo blanco.

Compuesto intermedio 5

1,1-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

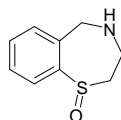


40 A una solución de la 1-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona (240 g, 1,0 moles) en etanol (1,0 l) se le añaden hidróxido sódico (200 g, 5,0 moles) y agua (700 ml). Se mantiene la mezcla a reflujo durante una noche

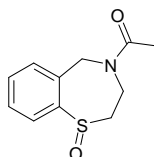
y se concentra con vacío. Se extrae el residuo con acetato de etilo (1500 ml × 4). Se reúnen las fases orgánicas y se extraen con ácido clorhídrico (2000 ml, 3 N). Se lava la fase acuosa ácida con acetato de etilo (1500 ml × 2), se basifica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a pH > 7 y se extrae con acetato de etilo (1500 ml × 4). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose 151 g del 1,1-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (el rendimiento es del 76%), EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 198, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d⁶) δ ppm 7,89 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 3,32 - 3,30 (m, 2 H), 3,30 - 3,25 (m, 2 H), 2,64 (s, 1 H).

Compuesto intermedio 6

1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

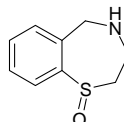


1-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-etanona



A una solución enfriada de la 1-(2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)etanona (70 g, 0,33 moles) en diclorometano (700 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución del ácido 3-cloroperóxibenzoico (67 g, 0,33 moles) en diclorometano (800 ml). Una vez finalizada la adición se agita la mezcla reaccionante a la misma temperatura durante 15 minutos. Se lava la mezcla reaccionante resultante con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (500 ml × 2) y una solución acuosa saturada de sulfito sódico (500 ml × 2). Se reúnen las fases acuosas, se extraen con diclorometano (200 ml × 2), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol al 1~2% en diclorometano), obteniéndose 57 g del producto deseado (el rendimiento es del 77%).

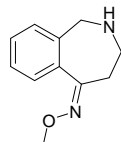
1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



Se obtiene el compuesto intermedio 6 de modo similar al compuesto intermedio 5 empleando la 1-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona (el rendimiento es del 66%), EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 181, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,72 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,52 - 7,48 (m, 2 H), 7,33 (dd, J = 1,6, 7,2 Hz, 1 H), 4,21 - 4,11 (m, 1 H), 3,82 - 3,80 (m, 1 H), 3,62 - 3,50 (m, 2 H), 3,22 - 3,19 (m, 2 H).

Compuesto intermedio 7

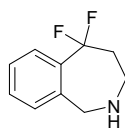
(5Z)-N-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepina-5-imina



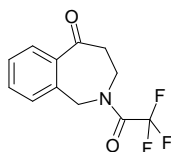
Se mantiene a reflujo durante 3 horas una mezcla de la 1,2,3,4-tetrahidro-1-benzazepin-5-ona (500 mg, 2,530 mmoles), el clorhidrato de la O-metil-hidroxilamina (211 mg, 2,530 mmoles), el acetato sódico (208 mg, 2,530 mmoles), carbonato sódico (536 mg, 5,060 mmoles) y etanol. Se concentra la mezcla resultante con vacío para eliminar el etanol y al residuo se le añade agua (15 ml). Se extrae el residuo en agua con diclorometano (15 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 326 mg del producto deseado (el rendimiento es del 67%).

Compuesto intermedio 8

5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina



1-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoetana

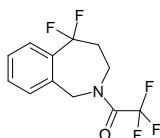


5

A una solución enfriada del clorhidrato de la 1,2,3,4-tetrahydro-1-benzazepin-5-ona (33,7 g, 0,17 moles) en diclorometano (500 ml) se le añaden por goteo a 0°C la trietilamina (52 g, 0,51 moles) y después el anhídrido trifluoroacético (36 g, 0,17 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se diluye la mezcla resultante con agua (300 ml). Se extrae la fase acuosa con diclorometano (500 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (500 ml) y salmuera (500 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con acetato de etilo al 16% en éter de petróleo), obteniéndose 40 g del producto deseado (el rendimiento es del 89%).

10

1-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoetana

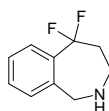


15

Se calienta a 70°C durante 3 horas una solución de la 2-(trifluoroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5H-2-benzazepin-5-ona (40 g, 0,156 moles) en trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (104 g, 0,468 moles). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo (600 ml) y se extrae con diclorometano (800 ml). Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de bi-carbonato sódico (500 ml) y salmuera (500 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con acetato de etilo al 16% en éter de petróleo), obteniéndose 33 g del producto deseado (el rendimiento es del 76%).

20

5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepina



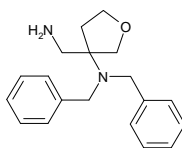
25

A una solución enfriada de la 1-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-yl)-2,2,2-trifluoetana (33 g, 0,184 mmoles) en metanol se le añade a 0°C una solución de amoníaco en metanol (300 ml, 7 M). Después de agitar a 0°C durante 2 horas, se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con acetato de etilo al 10~25% en éter de petróleo), obteniéndose 18 g del producto deseado en forma de aceite púrpura (el rendimiento es del 83,3%), EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 184, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,64 - 7,60 (m, 1 H), 7,34 - 7,25 (m, 2 H), 7,16 - 7,14 (m, 1 H), 7,01 (s, 2 H), 3,33 - 3,30 (m, 2 H), 2,33 - 2,24 (m, 2 H).

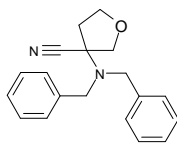
30

35 Compuesto intermedio 9-1

3-(aminometil)-N,N-dibenciltetrahydrofurano-3-amina

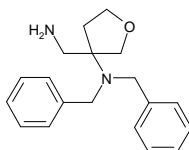


3-(dibencilamino)tetrahydrofurano-3-carbonitrilo



- 5 A una solución enfriada de la dibencilamina (31,9 g, 162 mmoles) en ácido acético (100 ml) se le añaden a 0°C la dihidrofurano-3(2H)-ona (7,0 g, 81 mmoles) y después el trimetilsilil-formonitrilo (14,4 g, 145,8 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas se vierte la mezcla reaccionante sobre agua (100 ml), se ajusta a un pH de 7 con bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo (100 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (150 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna, obteniéndose 2,2 g del producto deseado (el rendimiento es del 9,28%).

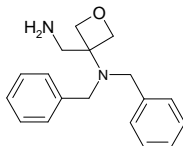
- 10 3-(aminometil)-N,N-dibenciltetrahydrofurano-3-amina



- 15 A una solución enfriada del 3-(dibencilamino)tetrahydro-furano-3-carbonitrilo (2,2 g, 7,5 mmoles) en tetrahydrofurano (50 ml) se le añade a 0°C el hidruro de litio y aluminio (855 mg, 22,5 mmoles). Después de agitar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 horas, se trata con agua (5 ml). Se filtra la mezcla resultante y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 1,3 g del producto en bruto (el rendimiento es del 58%).

Compuesto intermedio 9-2

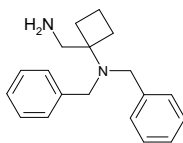
3-(aminometil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina



- 20 Se puede obtener el compuesto intermedio 9-2 de modo similar al compuesto intermedio 9-1 empleando la oxetan-3-ona. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 283.

Compuesto intermedio 9-3

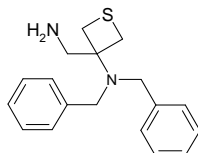
- 25 1-(aminometil)-N,N-dibencilciclobutanamina



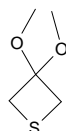
- 30 Se puede obtener el compuesto intermedio 9-3 de modo similar al compuesto intermedio 9-1 empleando la ciclobutanona. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 281.

Compuesto intermedio 9-4

3-(aminometil)-N,N-dibenciltietano-3-amina

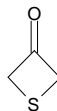


- 35 3,3-dimetoxitietano



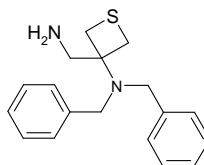
5 A una solución del 1,3-dibromo-2,2-dimetoxi-propano (102 g, 389 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1200 ml) se le añade el sulfuro sódico (66,8 g, 506 mmoles) y se mantiene la mezcla a reflujo durante 3 días. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con éter de dietilo (1200 ml), se lava con agua (1200 ml) y salmuera (1200 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 40 g del producto en forma de aceite amarillento (el rendimiento es del 77%).

tietan-3-ona



10 A una solución del 3,3-dimetoxitietano (40 g, 600 mmoles) en diclorometano (2500 ml) se le añade el dioxosilano (160 g). Se mantiene la mezcla a reflujo durante 2 días. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se filtra a través de un lecho de Celite. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el producto deseado.

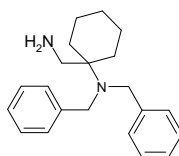
15 3-(aminometil)-N,N-dibenciltietano-3-amina



20 Se puede obtener el compuesto intermedio 9-4 de modo similar al compuesto intermedio 9-1 empleando la tietan-3-ona. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 299, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,21 - 7,14 (m, 8 H), 7,11 - 7,08 (m, 2 H), 3,74 (s, 4 H), 3,48 - 3,45 (m, 2 H), 3,26 (s, 2 H), 2,66 - 2,64 (m, 2 H), 1,49 (s, 2 H).

Compuesto intermedio 9-5

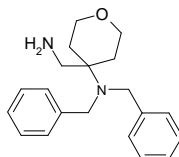
1-(aminometil)-N,N-dibencilciclohexanamina



25 Se puede obtener el compuesto intermedio 9-5 de modo similar al compuesto intermedio 9-1 empleando la ciclohexanona. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 309.

Compuesto intermedio 9-6

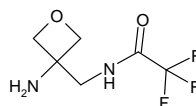
30 (4-aminometil-tetrahidropiran-4-il)-dibencil-amina



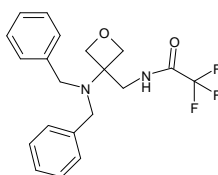
35 Se puede obtener el compuesto intermedio 9-6 de modo similar al compuesto intermedio 9-1 empleando la tetrahidropiran-4-ona. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 311.

Compuesto intermedio 10

N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2,2,2-trifluoracetamida

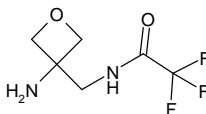


40 N-[(3-(dibencilamino)oxetan-3-il)metil]-2,2,2-trifluor-acetamida



5 A una solución de la 3-(aminometil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina (3,0 g, 10,6 mmoles) en diclorometano (30 ml) en un baño de hielo se le añade por goteo el anhídrido trifluor-acético (2,5 g, 11,7 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se trata la mezcla reaccionante a 0°C con una solución acuosa saturada de bi-carbonato sódico. Se extrae la mezcla resultante con diclorometano, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 4,0 g del producto en bruto en forma de aceite amarillo.

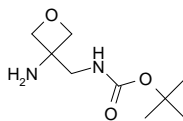
N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida



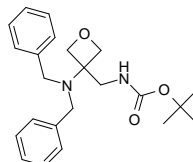
10 A una solución de la N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (4,0 g, 10,57 mmoles) en metanol (80 ml) se le añade hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (0,8 g) y ácido trifluoroacético (una gota). En atmósfera de hidrógeno se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche y se filtra. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el producto en bruto en forma de sólido blanco.

Compuesto intermedio 11

[(3-aminooxetan-3-il)metil]carbamato de tert-butilo

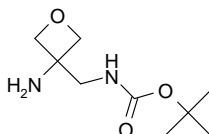


20 {[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil}carbamato de tert-butilo



25 A una solución de la 3-(aminometil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina (10,0 g, 35,41 mmoles) en tetrahidrofurano (100 ml) se le añade una solución acuosa de bicarbonato sódico (8,6 g, 102,4 mmoles disueltos en 50 ml de agua) y una solución del dicarbonato de di-tert-butilo (8,9 g, 51,08 mmoles) en tetrahidrofurano (30 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se concentra con vacío para eliminar la mayor parte del disolvente orgánico y se extrae el residuo acuoso con diclorometano (100 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (150 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 13,0 g del producto en bruto, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

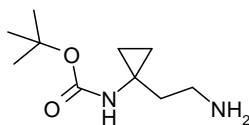
[(3-aminooxetan-3-il)metil]carbamato de tert-butilo



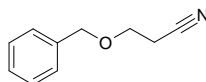
35 En atmósfera de hidrógeno (1 bar), se agita durante una noche una mezcla del {[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil}carbamato de tert-butilo (13,0 g, en bruto), hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (2,0 g) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) en metanol (20 ml). Después de basificarse con una solución de amoníaco en metanol, se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío, obteniéndose 5,8 g del producto en bruto, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

Compuesto intermedio 12

1-(2-aminoetil)-ciclopropil]carbamato de tert-butilo

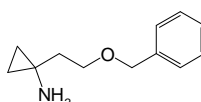


3-(benciloxi)propanonitrilo



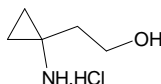
- 5 A una mezcla de alcohol bencilico (108 g, 1 moles) y una solución acuosa de hidróxido sódico al 40% (10 ml) se le añade el prop-2-enitrilo (58,3 g, 1,1 moles) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 6 horas. Se neutraliza la mezcla con ácido clorhídrico 1 N y se extrae con diclorometano (300 ml). Se lava la fase orgánica con una solución de hidróxido sódico al 5% (300 ml) y salmuera (300 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 150 g del compuesto deseado (el rendimiento es del 93%).

1-[2-(benciloxi)etil]ciclopropanamina



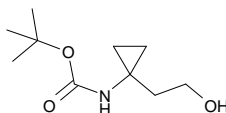
- 15 A una solución del 3-(benciloxi)propanonitrilo (16,9 g 105 mmoles) en éter de dietilo (400 ml) se le añaden sucesivamente a temperatura ambiente el isopropóxido de titanio (35,7 ml, 115 mmoles) y el bromuro de etil-magnesio (210 ml, 1 M en éter de dietilo). Después de agitar durante 0,5 horas, se le añade eterato del trifluoruro de boro (27 ml, 525 mmoles). Después de agitar durante 0,5 horas más, a la mezcla anterior se le añade una solución acuosa de hidróxido sódico al 10% (aprox. 5,5 ml). Se acidifica la mezcla resultante con ácido clorhídrico 1 N a un pH de 3 y se lava con diclorometano. Se basifica la fase acuosa con una solución acuosa de hidróxido sódico al 5% a un pH de 8-9 y se extrae con diclorometano (100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (100 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 11 g de la 1-[2-(benciloxi)etil]ciclopropanamina (el rendimiento es del 55%).

- 25 clorhidrato del 2-(1-aminociclopropil)etanol



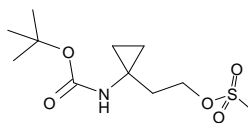
- 30 A una mezcla de la 1-[2-(benciloxi)etil]ciclopropanamina (13,2 g, 69 mmoles), paladio al 10% sobre carbón (3,0 g) y propan-2-ol (100 ml) se le añade una solución de ácido clorhídrico en propan-2-ol (100 ml, 5-6 N). Se agita la mezcla a 40°C con una presión de hidrógeno de 4 atmósferas hasta que cesa la absorción de hidrógeno. Se separa el catalizador por filtración y se lava con propan-2-ol. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 8,8 g de la sal en forma de aceite viscoso (el rendimiento es del 84,6%).

[1-(2-hidroxietil)ciclopropil]carbamato de tert-butilo



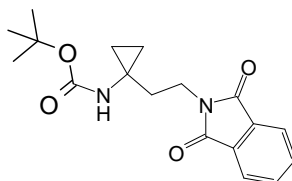
- 35 A una solución del clorhidrato de 2-(1-amino-ciclo-propil)-etanol (1:1) (8,8 g, 64,4 mmoles) en tetrahidrofurano (63 ml) se le añaden agua (1,5 ml), trietilamina (18,3 ml, 130 mmoles) y una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (15,46 g, 70,9 mmoles) en tetrahidrofurano (21 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra la mezcla con vacío y se disuelve el residuo en éter de dietilo (100 ml). Se lava la solución orgánica con una solución acuosa de ácido clorhídrico (0,1 N, 50 ml) y salmuera (50 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se tritura el residuo en agua y se filtra, obteniéndose 9,3 g del producto puro en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 71%).

- 45 metanosulfonato de 2-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]-ciclopropil}etilo



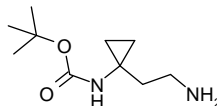
5 A una solución enfriada del [1-(2-hidroxiethyl)ciclo-propil]carbamato de tert-butilo (8,0 g, 0,04 moles) y la tri-etilamina (12,14 g) en tetrahidrofurano anhidro (120 ml) se le añade a -20°C una solución de cloruro de mesilo (17,8 g) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml). Se deja calentar la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 2 horas. Se vierte la mezcla resultante sobre agua-hielo (50 ml), se lava la fase orgánica separada con salmuera (100 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se tritura el residuo con éter de petróleo y se filtra, obteniéndose 9,5 g del producto puro en forma de sólido anaranjado (el rendimiento es del 95%).

10 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]ciclo-propilcarbamato de tert-butilo



15 A una solución del metanosulfonato de 2-{1-[(tert-butoxicarbonil)amino]-ciclopropil}etilo (9,5 g, 34,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml) se le añade la 2,3-dihidro-1H-isoindol-1,3-diona potásica (7,0 g, 37 mmoles). Después de agitar a 150°C durante 18 horas se filtra la mezcla resultante y se lava con éter de dietilo (50 ml). Se lava el líquido filtrado con salmuera (50 ml \times 3), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se calienta el residuo con agitación en agua, se recoge el precipitado por filtración y se seca con vacío, obteniéndose 6,0 g del producto puro en forma de sólido anaranjado (el rendimiento es del 53%).

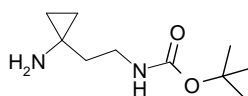
20 [1-(2-aminoetil)-ciclopropil]carbamato de tert-butilo



25 A una solución del 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-iso-indol-2-il)etil]ciclopropilcarbamato de tert-butilo (3,3 g, 2,4 mmoles) en etanol (100 ml) se le añade la hidrazina hidratada (5 ml) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 16 horas. Se filtra la mezcla y se lava con éter de dietilo. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 1,5 g del compuesto puro en forma de aceite anaranjado (el rendimiento es del 75%).

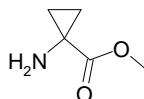
Compuesto intermedio 13

[2-(1-aminociclopropil)etil]carbamato de tert-butilo



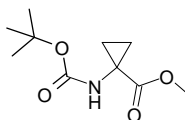
30

1-aminociclopropanocarboxilato de metilo



35 A una solución del ácido 1-aminociclopropanocarboxílico (1,0 g, 9,9 mmoles) en metanol (30 ml) se le añade a 0°C el cloruro de tionilo (3,5 g, 29,7 mmoles). Se calienta la mezcla a reflujo durante 2 horas y se concentra con vacío, obteniéndose 1,1 g del producto en bruto (el rendimiento es del 100%).

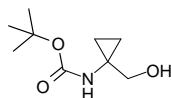
1-[(tert-butoxicarbonil)amino]ciclopropanocarboxilato de metilo



40

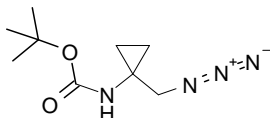
A una mezcla enfriada del 1-aminociclopropanocarboxilato de metilo (1,1 g, 9,6 mmoles), una solución acuosa de bicarbonato potásico (2,88 g, 28,8 mmoles disueltos en 10 ml de agua) y acetato de etilo (30 ml) se le añade a 0°C una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (4,15 g, 19,2 mmoles) en acetato de etilo (10 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante una noche. Se extrae la fase acuosa separada con acetato de etilo (20 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 2,0 g del producto (el rendimiento es del 97%).

[1-(hidroximetil)ciclopropil]carbamato de tert-butilo



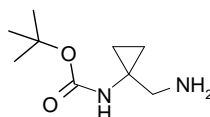
A una solución enfriada del 1-[(tert-butoxicarbonil)-amino]ciclopropanocarboxilato de metilo (1,2 g, 5,6 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de borhidruro de litio (244 mg, 11,2 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). Se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con agua (10 ml) y se extrae la mezcla resultante con diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 0,8 g del producto (el rendimiento es del 76,2%).

[1-(azidometil)ciclopropil]carbamato de tert-butilo



A una solución del [1-(hidroximetil)ciclopropil]-carbamato de tert-butilo (1 g, 5,3 mmoles) en la N,N-dimetil-formamida (20 ml) se le añade el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,22 g, 8,0 mmoles) y la difenilfosforil-azida (2,33 g, 8,00 mmoles). Después se agita la mezcla a 80°C durante 3 horas, se le añade otro lote del 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (1,22 g, 8,0 mmoles) y la difenilfosforil-azida (2,33 g, 8,00 mmoles) y se agita la mezcla a 80°C durante 2 horas más. Se diluye la mezcla resultante con agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (30 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas y se emplean directamente para el paso siguiente.

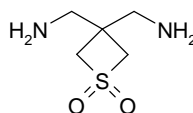
[1-(aminometil)ciclopropil]carbamato de tert-butilo



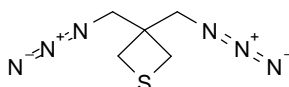
En atmósfera de hidrógeno del balón se hidrogena a temperatura ambiente durante una noche una solución del [1-(azidometil)ciclopropil]carbamato de tert-butilo (60 mg, obtenido en el paso anterior) en presencia de paladio al 10% sobre carbón (60 mg). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío, obteniéndose 40 mg del producto en bruto (el rendimiento es del 40%).

Compuesto intermedio 14

(1,1-dioxidotietano-3,3-diil)dimetanamina



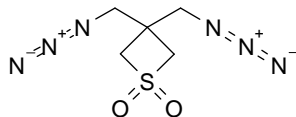
3,3-bis(azidometil)tietano



A una mezcla del 3,3-bis(bromometil)tietano (15,0 g, 0,058 moles) y el bromuro de tetrabutylazanio (0,93 g, 5%) en agua (30 ml) se le añade la azida sódica (9,0 g, 0,138 moles). Se agita la mezcla a 70°C durante una noche, se diluye con agua (20 ml) y se extrae con diclorometano (50 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con

sulfato sódico y se concentran con vacío para eliminar la mayor parte del diclorometano. Se emplea la solución residual (en 24 ml de diclorometano) para el paso siguiente.

1,1-dióxido del 3,3-bis-azidometil-tietano

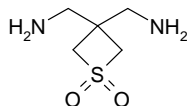


5

A una solución del 3,3-bis(azidometil)tietano (2,5 g, 13,59 mmoles) en una mezcla del ácido fórmico (5 ml) y diclorometano (6 ml) se le añade lentamente a 0°C el peróxido de hidrógeno (9,2 g, 81,54 mmoles). Después de calentarse lentamente a temperatura ambiente y agitarse a temperatura ambiente durante una noche, se diluye la mezcla con agua (10 ml) y se extrae con diclorometano (15 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose 2,8 g del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento en dos pasos es del 96%).

10

(1,1-dioxidotietano-3,3-diil)dimetanamina

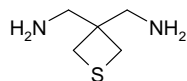


15

En atmósfera de hidrógeno se agita durante una noche una solución del 1,1-dióxido del 3,3-bis-azidometil-tietano (1,0 g, 4,63 mmoles) en metanol (10 ml) en presencia de paladio al 10% sobre carbón (0,2 g). Se filtra la mezcla reaccionante resultante y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 720 mg del producto deseado.

20

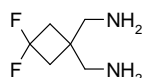
Compuesto intermedio 15
tietano-3,3-diildimetanamina



25

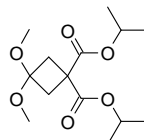
Con una presión de hidrógeno de 25 psi se agita durante una noche una solución del 3,3-bis(azidometil)tietano (2,5 g, 13,59 mmoles) en diclorometano (6 ml) y metanol (50 ml) en presencia de paladio al 10% sobre carbón (0,8 g). Se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío, obteniéndose 1,8 g del producto deseado.

Compuesto intermedio 16
(3,3-difluorciclobutano-1,1-diil)dimetanamina



30

3,3-dimetoxiciclobutano-1,1-dicarboxilato de dipropan-2-ilo



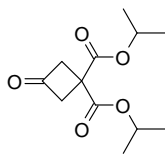
35

En atmósfera de nitrógeno, a una suspensión agitada de hidruro sódico (96,5 g, 2,413 moles, al 60% en aceite mineral) en N,N-dimetilformamida seca (900 ml) se le añade por goteo a una velocidad tal que la temperatura se mantenga por debajo de 70°C el 1,3-bis(propan-2-il)propanodioato (363,3 g, 1,930 moles). Cuando cesa el desprendimiento de hidrógeno se calienta la mezcla a 130°C y se le añade en una porción el 3-dibromo-2,2-dimetoxipropano (252,8 g, 0,965 moles). Se calienta la mezcla a reflujo durante 48 horas. Se vierte la mezcla enfriada sobre una solución acuosa saturada de cloruro amónico (300 ml) y se extrae con éter de metilo y tert-butilo (300 ml). Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se destila el residuo con vacío (bomba de aceite), obteniéndose 52,7 g del 3,3-dimetoxiciclobutano-1,1-dicarboxilato de dipropan-2-ilo en forma de aceite incoloro (el rendimiento es del 58,2%). RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 5,02 (m J = 6,4 Hz, 2 H), 3,12 (s, 6 H), 2,66 (s, 4 H), 1,11 (d, J = 6,4 Hz, 12 H).

40

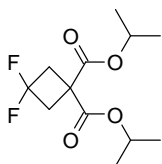
45

3-oxociclobutano-1,1-dicarboxilato de dipropan-2-ilo



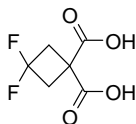
5 Se calienta a 50°C durante 4 horas una solución del 3,3-dimetoxiciclobutano-1,1-dicarboxilato de dipropan-2-ilo (10,0 g, 34,6 mmoles) en ácido clorhídrico (3 N, 55 ml). Se neutraliza la mezcla resultante con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con acetato de etilo (100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 6,073 g del 3-oxociclobutano-1,1-dicarboxilato de dipropan-2-ilo en forma de aceite ligeramente marrón (el rendimiento es del 72,3%).

3,3-difluorciclobutano-1,1-dicarboxilato de dipropan-2-ilo



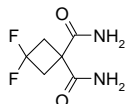
10 En atmósfera de nitrógeno, a una solución enfriada del 3-oxociclobutano-1,1-dicarboxilato de dipropan-2-ilo (5,657 g, 23,3 mmoles) en diclorometano (50 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (9,25 ml, 70,05 mmoles) en diclorometano (25 ml). Una vez finalizada la adición se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 24 horas. Se diluye la mezcla con diclorometano (50 ml) y se lava con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (50 ml) y salmuera (50 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el 3,3-difluorciclobutano-1,1-dicarboxilato de di-propan-2-ilo en forma de aceite amarillo (el rendimiento es del 68,8%).

20 ácido 3,3-difluorciclobutano-1,1-dicarboxílico



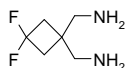
25 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del 3,3-difluorociclobutano-1,1-dicarboxilato de diiso-propilo (5,00 g, 18,9 mmoles) e hidróxido sódico (3,00 g, 75,7 mmoles) en metanol (20 ml). Se recoge el sólido blanco mate formado por filtración, se lava con acetato de etilo y se disuelve en agua. Se acidifica la solución acuosa con ácido clorhídrico (3 N) a un pH de 3 - 4. Se concentra la mezcla con vacío, obteniéndose 6,293 g del ácido 3,3-difluorciclobutano-1,1-dicarboxílico en bruto en forma de sólido blanco, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

30 3,3-difluorciclobutano-1,1-dicarboxamida



35 Se calienta a reflujo durante 2 horas una solución del ácido 3,3-difluorciclobutano-1,1-dicarboxílico en bruto (6,293 g) en cloruro de tionilo (50 ml). Se concentra la solución con vacío para eliminar el cloruro de tionilo. Al residuo se le añade por goteo hidróxido amónico enfriado con hielo (10 ml) y se agita durante 0,5 hora. Se recoge el precipitado blanco mate formado por filtración. Se extrae el líquido filtrado con tetrahidrofurano (tres veces). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío. Se reúnen los sólidos, obteniéndose 1,858 g de la 3,3-difluorociclobutano-1,1-dicarboxamida en forma de sólido blanco mate (el rendimiento en tres pasos es del 55,2%).

40 (3,3-difluorciclobutano-1,1-diil)dimetanamina

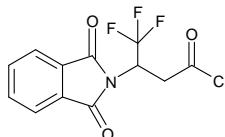


45 A una solución enfriada de la 3,3-difluorciclobutano-1,1-dicarboxamida (1,858 g, 10,4 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) se le añade lentamente a -10°C el hidruro de litio y aluminio (2,375 g, 62,58 mmoles). Se agita la mezcla

reaccionante a 0°C durante 4 horas y se calienta a reflujo durante 30 horas. Se enfría la mezcla y se trata sucesivamente a 0°C con agua (2,5 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico al 15% (7,5 ml) y agua (2,5 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 0,5 horas. Se filtra la mezcla y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 1,137 g del producto en bruto, la (3,3-difluorciclobutano-1,1-diil)-dimetanamina, en forma de aceite incoloro (el rendimiento es del 72,8%).

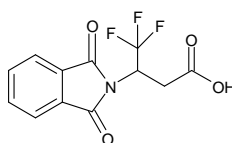
Compuesto intermedio 17

cloruro de 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-4,4,4-trifluorbutanoílo



10

ácido 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-4,4,4-trifluorbutanoico

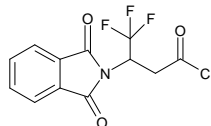


15

Se calienta por irradiación de microondas a 160°C durante 1 hora una solución del anhídrido ftálico (378 mg, 2,54 mmoles) y el ácido 3-amino-4,4,4-trifluorbutanoico (200 mg, 1,27 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se enfría la mezcla resultante a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (30 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexano), obteniéndose 270 mg del producto, el ácido 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-iso-indol-2-il)-4,4,4-trifluorbutanoico (el rendimiento es del 37%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 288.

20

cloruro de 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-4,4,4-trifluorbutanoílo



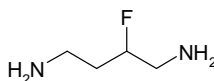
25

A una solución del ácido 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-4,4,4-trifluorbutanoico (270 mg, 0,94 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añaden el cloruro de oxalilo (0,16 ml, 1,88 mmoles) y después la N,N-dimetilformamida (1 gota). Cuando cesa el desprendimiento de gas, se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentrar la mezcla con vacío, se diluye el residuo con diclorometano y se concentra de nuevo con vacío, obteniéndose 280 mg del producto (el rendimiento es del 90%), que se emplea en el paso siguiente sin purificación.

30

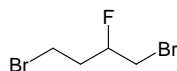
Compuesto intermedio 18

2-fluorbutano-1,4-diamina



35

1,4-dibromo-2-fluorbutano

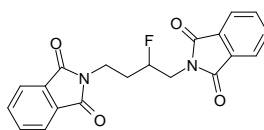


40

A una solución del 1,4-dibromobutan-2-ol (6,0 g, 25,64 mmoles) en diclorometano (80 ml) se le añade el trifluoruro de N,N-dietilaminoazufre (6,25 mg, 38,79 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla con acetato de etilo (15 ml), se lava con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 4,0 g del 1,4-dibromo-2-fluor-butano en forma de aceite amarillo.

45

2,2'-(2-fluorbutano-1,4-diil)bis(1H-isoindol-1,3(2H)-diona)



5 A una solución del 1,4-dibromo-2-fluor-butano (4,0 g, 17,09 mmoles) en N,N-dimetilformamida (60 ml) se le añade la 2,3-dihidro-1H-indolizino[1,2-a]piridina potásica (9,5 g, 51,27 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 100°C durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (60 ml), se lava con agua (60 ml) y salmuera (60 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 4,5 g de la 2,2'-(2-fluorbutano-1,4-diil)-bis(1H-indolizino[1,2-a]piridina) en forma de sólido blanco.

2-fluorbutano-1,4-diamina



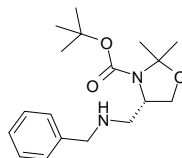
15 Se calienta a reflujo durante 16 horas una mezcla de la 2,2'-(2-fluorbutano-1,4-diil)bis(1H-indolizino[1,2-a]piridina) (1,0 g, 2,73 mmoles), el hidrato de hidrazina (0,68 g, 13,6 mmoles) y etanol (20 ml). Se enfría la mezcla resultante a temperatura ambiente y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto, que se emplea en el paso siguiente.

Compuesto intermedio 19

(4S)-4-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



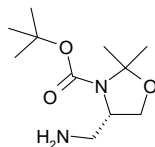
(4S)-4-[(bencilamino)metil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



25 Se calienta a reflujo con agitación durante 2 horas una mezcla del (4S)-4-formil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (1,0 g, 4,36 mmoles), la fenilmetanamina (491 mg, 4,58 mmoles) y tolueno (8 ml). Se concentra la mezcla con vacío. Se disuelve el residuo en 1,2-dicloroetano (10 ml) al que se le añade el bis(acetilo)boranuidil-acetato sódico (2,31 g, 10,91 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante dos días, se diluye con agua (25 ml) y se extrae con diclorometano (25 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose 849 mg del producto.

30

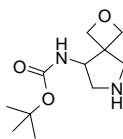
(4S)-4-(aminometil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



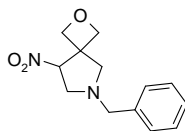
35 En atmósfera de hidrógeno se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del (4S)-4-[(bencilamino)-metil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (810 mg, 2,53 mmoles), el hidróxido de paladio sobre carbón (81 mg) y metanol (20 ml). Se separa el catalizador por filtración. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por SPE (tubo de 12 ml, 2 gramos de DSC-SCX), obteniéndose el producto puro.

40 Compuesto intermedio 20

2-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-8-ilcarbamato de tert-butilo



6-bencil-8-nitro-2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octano

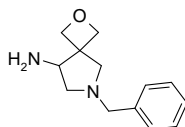


5

A una solución de la bencil-metoximetil-trimetilsilanil-metil-amina (3,0 g, 12,6 mmoles) y el 3-nitrometileno-oxetano (1,38 g, 12,0 mmoles) en diclorometano (60 ml) se le añade por goteo el ácido trifluoracético (0,93 ml, 12,6 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se trata con carbonato sódico y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 2 g de producto en forma de aceite incoloro. Se emplea este en el paso siguiente sin más purificación.

10

6-bencil-2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-8-ilamina

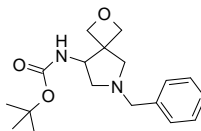


15

Se calienta con agitación a 80°C durante 2 horas una mezcla del 6-bencil-8-nitro-2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octano (2 g, 8,1 mmoles), polvo de hierro (2,3 g, 40,5 mmoles), cloruro amónico (4,3 g, 81 mmoles), metanol (40 ml) y 8 ml de agua. Se filtra la mezcla reaccionante a través de un lecho de Celite. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se emplea el residuo en el paso siguiente sin más purificación.

20

(6-bencil-2-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-8-il)carbamato de tert-butilo

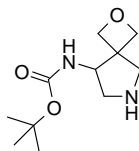


25

A una mezcla de la 6-bencil-2-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-8-ilamina (obtenida antes), carbonato sódico (1,46 g, 13,74 mmoles), diclorometano (20 ml) y agua (20 ml) se le añade a temperatura ambiente el dicarbonato de di-tert-butilo (1,8 g, 8,24 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se seca la fase orgánica separada con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 1,5 g de producto en forma de aceite incoloro, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

30

2-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-8-ilcarbamato de tert-butilo

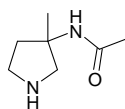


35

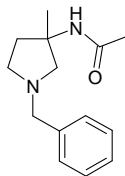
A una solución de la 6-bencil-2-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-8-ilamina (1,5 g, 4,71 mmoles) en metanol (50 ml) se le añade hidróxido de paladio (al 20% sobre carbón, 300 mg). Después de agitar en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 4 horas, se filtra la mezcla resultante. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 900 mg del producto en forma de aceite incoloro, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

40

Compuesto intermedio 21
N-(3-metilpirrolidin-3-il)-acetamida

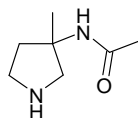


N-(1-bencil-3-metilpirrolidin-3-il)-acetamida



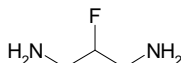
- 5 A una solución del 1-bencil-3-metilpirrolidin-3-ol (1,0 g, 5,2 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se le añade lentamente a 0°C ácido sulfúrico concentrado (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo. Después de ajustar la mezcla reaccionante a un pH de 7 con una solución acuosa saturada de carbonato potásico, se extrae la mezcla resultante con diclorometano (200 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 600 mg del producto (el rendimiento es del 50%).

N-(3-metilpirrolidin-3-il)-acetamida

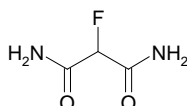


- 15 Se agita a una presión de hidrógeno de 50 psi a 40°C durante 16 horas una mezcla de la N-(1-bencil-3-metilpirrolidin-3-il)-acetamida (600 mg, 2,6 mmoles), paladio al 10 % sobre carbón (400 mg) y etanol (20 ml). Se filtra la mezcla resultante. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 200 mg del producto deseado (el rendimiento es del 54%), que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

- 20 Compuesto intermedio 22
2-fluorpropano-1,3-diamina

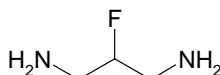


2-fluorpropanodiamida



- 25 En atmósfera de nitrógeno, a una solución del 2-difluor-propanodioato de 1,3-dietilo (25 g, 140,4 mmoles) en metanol (100 ml) se le añade una solución de amoníaco en metanol (80 ml, 7 N, 560 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche y se concentra con vacío. Se tritura el residuo en éter de petróleo, obteniéndose 16,3 g de la 2-fluorpropanodiamida en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 97%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 121.

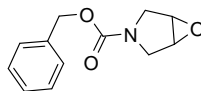
2-fluorpropano-1,3-diamina



- 35 A una solución de la 2-fluorpropanodiamida (16,3 g, 136 mmoles) en tetrahidrofurano (200 ml) se le añade una solución de un complejo de borano-tetrahidrofurano (800 ml, 800 mmoles, 1 M) en tetrahidrofurano. Se calienta la mezcla reaccionante con agitación a 70°C durante una noche, se enfría en un baño de hielo, se agita con metanol (100 ml) durante 30 minutos más y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en metanol (100 ml) y se concentra la solución con vacío. Al residuo se le añade agua (10 ml) y se le añade hidróxido potásico con enfriamiento hasta que se satura la solución acuosa. Se extrae la mezcla con éter de dietilo (20 ml × 2) y se reúnen las fases orgánicas, se secan con hidróxido potásico y se concentran con vacío, obteniéndose 7,5 g de la 2-fluorpropano-1,3-diamina (el rendimiento es del 60%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 93.

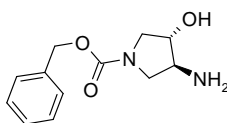
Compuesto intermedio 23

6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de bencilo



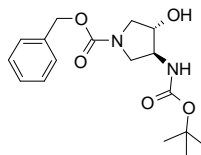
- 5 A una solución de la 1-benciloxycarbonil-3-pirrolidina (2,5 g) en diclorometano (60 ml) se le añade ácido 3-cloro-
peroxibenzoico (6,08 g, pureza del 50-60%). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 72
horas y se le añade una solución saturada de tiosulfato sódico (50 ml). Después de agitar durante 30 minutos más,
se extrae la mezcla con cloroformo (50 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan sucesivamente con una
10 solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secan con sulfato magnésico y se con-
centran con vacío, obteniéndose 2,79 g de 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de bencilo en bruto en
forma de aceite. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 220.

trans-(±)-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo



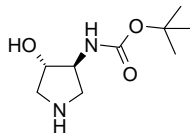
- 15 En un tubo sellado se agita a 40°C durante 2 días una mezcla del 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de
bencilo en bruto obtenido en el paso anterior (2,79 g) y una solución acuosa de amoníaco al 28% (20 ml), se le
añade una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (25 ml) y se extrae la mezcla con cloroformo (25 ml x 3). Se
reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose 2,67 g
20 del trans-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo en bruto en forma de aceite. EM hallado (ESI⁺)
[(M+H)⁺] 237.

trans-(±)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo



- 25 En un baño de agua-hielo, a una solución enfriada del trans-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo
(2,67 g) en cloroformo (25 ml) se le añade por goteo una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (3,7 g) en cloroformo
(10 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 19 horas. Se lava la mezcla reaccionante con agua,
se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía
de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 2,7 g del trans-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-4-
30 hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo en forma de cristales. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 337.

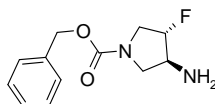
trans-(±)-[4-hidroxipirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo



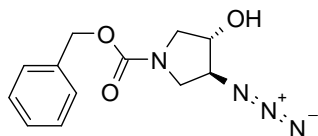
- 35 A una solución del trans-3-tert-butoxicarbonilamino-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (3,9 g) en metanol
(31 ml) y tetrahidrofurano (7 ml) se le añade hidróxido de paladio (Pd al 20% en peso sobre carbón, 500 mg) y se
agita la mezcla con una presión de hidrógeno a 40 - 45 psi a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la
mezcla resultante y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se tritura el residuo en la mezcla de acetato de etilo y
éter de diisopropilo y se filtra para eliminar los materiales insolubles. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose
40 2,0 g del trans-[4-hidroxipirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo (el rendimiento es del 94%) en forma de
polvo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 203.

Compuesto intermedio 24

trans-(±)-3-amino-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de bencilo

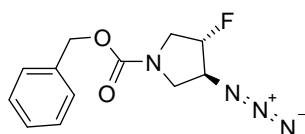


trans-(±)-3-azido-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de bencilo



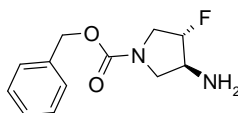
- 5 A una solución del 6-oxa-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de bencilo (2,5 g) en metanol (20 ml) se le añade agua (5 ml), cloruro amónico (550 mg) y la azida sódica (1,5 g). Se calienta la mezcla resultante a 65°C durante 21 horas. Se separan los sólidos por filtración y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se vierte el residuo sobre una solución acuosa de hidróxido sódico al 15% (30 ml) y se extrae con diclorometano (50 ml). Se lavan las fases orgánicas con salmuera, se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío, obteniéndose 2,7 g del trans-(±)-3-azido-4-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 250.

trans-(±)-3-azido-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de bencilo



- 15 A una solución enfiada del trans-(±)-3-azido-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo (6,5 g) en diclorometano (110 ml) se le añade a -78°C el trifluoruro de dietilaminoazufre (6,8 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo (100 ml), se lava la solución con una solución saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y salmuera (100 ml), se seca con sulfato magnésico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con metanol al 1% en diclorometano), obteniéndose 5,7 g del trans-(±)-3-azido-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de bencilo.

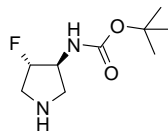
trans-(±)-3-amino-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de bencilo



- 25 A una solución del trans-(±)-3-azido-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (4,33 g) en tetrahidrofurano (100 ml) y agua (10 ml) se le añade la trifenilfosfina (4,5 g). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 2 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se disuelve el residuo en acetato de etilo (50 ml). Se extrae la solución con una solución acuosa de ácido cítrico al 15% (30 ml × 2), se reúnen las fases acuosas, se basifican con una solución de hidróxido amónico acuoso concentrado a un pH aproximado de 9 y se extraen con acetato de etilo (50 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan con sulfato magnésico y se concentran con vacío, obteniéndose el trans-(±)-3-amino-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de bencilo.

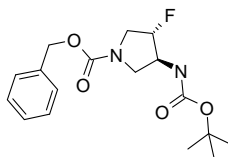
Compuesto intermedio 25

trans-(±)-(4-fluorpirrolidin-3-il)carbamato de tert-butilo



35

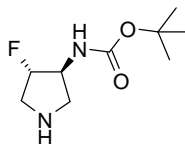
trans-(±)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de 1-bencilo



- 40 En un baño de agua-hielo, a una solución enfiada del trans-(±)-3-amino-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (2,39 g) en cloroformo (25 ml) se le añade por goteo una solución de dicarbonato de di-tert-butilo (3,7 g) en cloroformo (10 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 19 horas. Se lava la mezcla reaccionante con agua,

se seca la fase orgánica con sulfato magnésico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 2,9 g del trans-(±)-3-[(tert-butoxicarbonil)amino]-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de 1-bencilo (el rendimiento es del 90%) en forma de cristales.

5 trans-(±)-(4-fluorpirrolidin-3-il)carbamato de tert-butilo

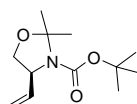


10 A una solución del trans-(±)-3-[(tert-butoxicarbonil)-amino]-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de 1-bencilo (3,39 g) en metanol (31 ml) y tetrahidrofurano (7 ml) se le añade hidróxido de paladio (al 20% en peso sobre carbón, 500 mg) y se agita la mezcla con una presión de hidrógeno a 40 - 45 psi a temperatura ambiente durante una noche. Se filtra la mezcla resultante y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se tritura el residuo en una mezcla de acetato de etilo y éter de diisopropilo y se filtra para separar los materiales insolubles. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 1,5 g del trans-(±)-(4-fluorpirrolidin-3-il)carbamato de tert-butilo (el rendimiento es del 74%) en forma de polvo.

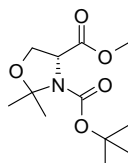
15

Compuesto intermedio 26

(4S)-4-etenil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



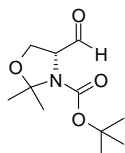
20 (4R)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3,4-dicarboxilato de 3-tert-butilo y 4-metilo



25

Se calienta con agitación a 110°C durante una noche una solución del (2R)-2-[(tert-butoxi)carbonil]amino}-3-hidroxi-propanoato de metilo (22 g, 0,1 moles), el 2,2-dimetoxipropano (20,8 g, 0,2 moles) y el ácido 4-metilbenceno-1-sulfónico (0,5 g) en tolueno. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se trata el residuo con acetato de etilo y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se destila el residuo a 0,6 mbares, obteniéndose 16,5 g del (4R)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3,4-dicarboxilato de 3-tert-butilo y 4-metilo (el rendimiento es del 63,6 %) en forma de aceite ámbar.

30 (4R)-4-formil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo

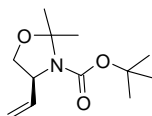


35

En atmósfera de argón, a una solución enfriada del (4R)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3,4-dicarboxilato de 3-tert-butilo y 4-metilo (16,5 g, 63,6 mmoles) en diclorometano seco (300 ml) se le añade a -78°C una solución enfriada del hidruro de diisobutilaluminio 1,0 M en hexano (127,6 ml, 127,2 mmoles). Se ajusta la velocidad de adición de tal modo que la temperatura interna se mantenga por debajo de -65°C y se tarda 1 hora para completar dicho proceso. En atmósfera de argón se agita la mezcla reaccionante a -78°C durante 2 horas más. Se trata la mezcla reaccionante lentamente con 60 ml de metanol frío (-78°C) de tal modo que la temperatura interna se mantenga por debajo de -65°C. Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra a presión reducida. Se destila el residuo a 0,7 mbares, obteniéndose el (4R)-4-formil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (10 g, 68,5 %) en forma de líquido incoloro.

40

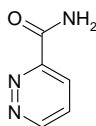
(4S)-4-etenil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



- En atmósfera de argón, a una solución del bromuro de metiltrifenilfosfonio (3,1 g, 8,64 mmoles) en tetrahidrofurano seco (30 ml) se le añade una solución de la bis(trimetil-silil)amida sódica en hexano (1,0 M, 8,64 ml, 8,64 mmoles).
 5 Después se agita la mezcla reaccionante durante 20 minutos más y se le añade por goteo una solución del (4R)-4-formil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato (1,8 g, 7,86 mmoles) en tetrahidrofurano seco (20 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el disolvente a presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose el (4S)-4-etenil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (1,5 g, 83,9%) en forma de líquido incoloro.

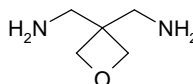
10

Compuesto intermedio 27
 piridazina-3-carboxamida

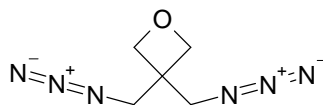


- 15 En un baño de hielo seco, a una solución enfriada del ácido piridazina-3-carboxílico (1,0 g, 8,06 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) se le añaden lentamente la 4-metil-morfolina (0,9 g, 8,87 mmoles) y el cloroformiato de isopropilo (1,1 g, 8,87 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a -30°C durante 6 horas y se le añade una solución acuosa de amoníaco (8 ml, al 10% en peso). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, se lava con una solución acuosa saturada de bisulfato potásico (50 ml). Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo (30 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío, obteniéndose
 20 202,5 mg del producto deseado (el rendimiento es del 20,4%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 124, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,45 - 9,35 (t, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,58 (s, 1 H), 8,23 - 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,98 - 7,88 (m, 2 H).

- 25 Compuesto intermedio 28
 oxetano-3,3-diildimetanamina

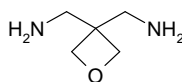


3,3-bis-azidometil-oxetano



- 30 A una mezcla del 3,3-bis(bromometil)oxetano (25 g, 100 mmoles) y la azida sódica (14,3 g, 220 mmoles) en agua (65 ml) se le añade el bromuro de tetrabutylazanio (1,61 g, 5 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante con agitación a 70°C durante una noche. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se extrae con diclorometano (50 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose
 35 18,7 g del 3,3-bis-azidometil-oxetano en forma de aceite ligeramente amarillo. El producto en bruto se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

oxetano-3,3-diildimetanamina



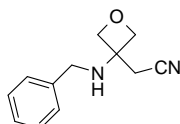
- 40 En atmósfera de hidrógeno se agita a temperatura ambiente durante 5 horas una solución del 3,3-bis-azidometil-oxetano (18,7 g) en metanol (15 ml) en presencia de paladio al 10% sobre carbón (1,8 g). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose el oxetano-3,3-diildimetanamina (12 g) en forma de sólido ligeramente amarillo.

- 45 Compuesto intermedio 29
 oxetan-3-ilideno-acetonitrilo



5 A una solución de la oxetan-3-ona (5 g, 69,4 mmoles) en diclorometano seco (150 ml) se le añade a temperatura ambiente el (trifenilfosforanilideno)acetonitrilo (20,9 g, 69,4 mmoles). Después de agitar durante 6 horas, se concentra la mezcla con vacío y se filtra el residuo a través de un lecho de gel de sílice (eluyendo con éter de dietilo del 30 al 50% en pentanos), obteniéndose 5,2 g del oxetan-3-ilideno-aceto-nitrilo en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 79%).

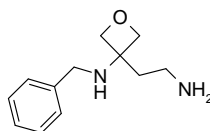
3-(bencilamino)oxetano-3-acetonitrilo



10

15 En atmósfera de nitrógeno se calienta con agitación a 60°C durante 5 horas una mezcla del oxetan-3-ilideno-acetonitrilo (950 mg, 10 mmoles) y la fenilmetanamina (1,31 ml, 12 mmoles). Se concentra la mezcla con vacío. Se purifica el residuo por columna flash (eluyendo con acetato de etilo del 0 al 50% en hexano), obteniéndose 1,65 g del 3-(bencilamino)-oxetano-3-acetonitrilo en forma de aceite incoloro (el rendimiento es del 81,7%).

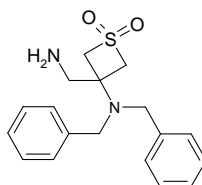
3-(aminoetil)-N-benciloxetano-3-amina



20 A una suspensión enfriada de hidruro de litio y aluminio (327 mg, 8,6 mmoles) en éter de dietilo anhidro (40 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de 3-(bencil-amino)oxetano-3-acetonitrilo (1,0 g, 4,3 mmoles) en éter de dietilo anhidro (10 ml). Después de agitar a 0°C durante 2 horas, se trata la mezcla reaccionante añadiendo lentamente disulfato sódico decahidratado. Después de agitar durante 30 minutos, se filtra la mezcla y se lava la torta del filtro con acetato de etilo. Se seca el líquido filtrado con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por columna flash, obteniéndose 800 mg de la 3-(amino-etil)-N-benciloxetano-3-amina en forma de aceite ligeramente amarillo (el rendimiento es del 79%).

25

Compuesto intermedio 30



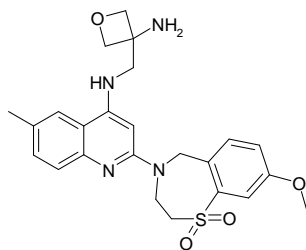
30

Se obtiene el compuesto intermedio de modo similar a la 1-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona en el compuesto intermedio 4 por oxidación de la 3-(amino-metil)-N,N-dibenciltietano-3-amina (compuesto intermedio 9-4) con el ácido 3-cloroperoxibenzoico.

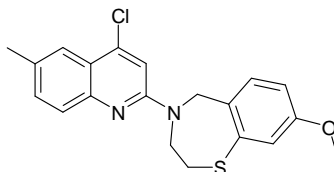
35 Se obtienen los compuestos de los siguientes ejemplos por los métodos generales descritos en los esquemas anteriores. Con ello se pretende ilustrar el significado de la presente invención pero en modo alguno representan una limitación del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1-1

40 N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

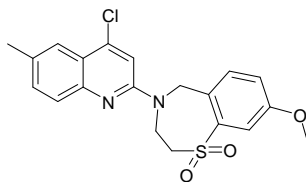


5

En un vial de microondas de 5 ml de capacidad se calienta con agitación por irradiación de microondas a 160°C durante 2,5 horas una mezcla de la 8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (0,63 g, 3,2 mmoles), la 2,4-dicloro-6-metilquinolina (0,68 g, 3,2 mmoles) y el n-butanol (4 ml). Se elimina el disolvente por concentración con vacío. Se disuelve el residuo en una mezcla disolvente de etanol y di-clorometano y se concentra con vacío para eliminar el dicloro-metano. Se recoge el precipitado formado por filtración, se lava con éter de dietilo y éter de petróleo y se seca con vacío, obteniéndose 0,59 g del producto en forma de sólido blanco pálido (el rendimiento es del 50%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 371.

10

1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

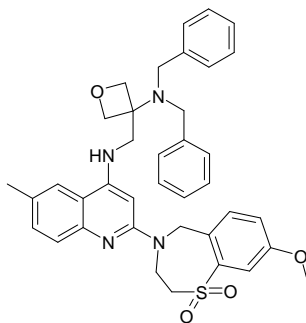


15

Se agita a temperatura ambiente durante 12 horas una mezcla de 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (0,40 g, 1,1 mmoles) y metaperyodato sódico (0,71 g, 3,3 mmoles) en metanol (15 ml) y agua (6 ml). Después de eliminar el disolvente por concentración con vacío, se disuelve el residuo en metanol (15 ml). Se añade por goteo una solución de permanganato potásico (0,17 g, 1,1 mmoles) en agua (6 ml) a la solución anterior y se enfría a 0°C. Después de agitar durante 2 horas a 0°C, se extrae la mezcla con acetato de etilo (10 ml). Se filtra la fase orgánica a través de una columna corta de gel de sílice. Se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 0,40 g del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 90%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 403.

20

N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil]-2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina

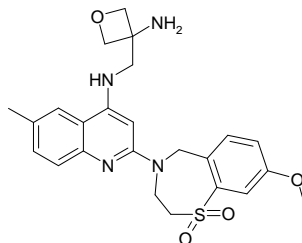


30

Se calienta con agitación a 120°C durante 4 horas una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (50 mg, 0,13 mmoles), carbonato de cesio (80 mg, 0,26 mmoles), acetato de paladio (2,8 mg, 0,013 mmoles), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenil-fosfino)xanteno (11 mg, 0,019 mmoles), 3-(aminometil)-N,N-di-benciloxetano-3-amina (54 mg, 0,19 mmoles) y tolueno (5 ml). Después de enfriarse a temperatura ambiente, se concentra la mezcla con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyen-

do con trietilamina al 0,5% y metanol al 5% en diclorometano), obteniéndose 50 mg del producto en forma de polvo blanco (el rendimiento es del 59%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 649.

N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



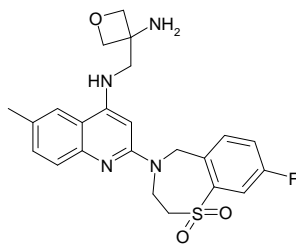
5

En atmósfera de hidrógeno (1 bar) se agita a temperatura ambiente durante 12 horas una mezcla de la N-[(3-(dibencil-amino)oxetan-3-il)metil]-2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina (50 mg, 0,077 mmoles), hidróxido de paladio al 10% sobre carbón (100 mg) y ácido trifluoroacético (0,2 ml) en metanol (20 ml). Se basicifica la mezcla resultante con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a pH >9 y se extrae con diclorometano (20 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 10 mg del producto (el rendimiento es del 28%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 469, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,82 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,56 (ancha s, 2 H), 7,44 (ancha s, 1 H), 7,18 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,27 - 5,13 (m, 2 H), 4,74 - 4,55 (m, 4 H), 4,50 (ancha s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,81 - 3,72 (m, 2 H), 3,71 - 3,60 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

15

Ejemplo 1-2

N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(8-fluor-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



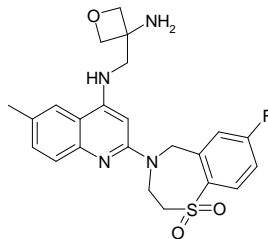
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1-1 en el esquema 4 empleando la 2,4-dicloro-6-metil-quinolina, la 8-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 3-(aminometil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 457, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,95 (dd, J = 8,46, 5,18 Hz, 1 H), 7,77 - 7,64 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,43 - 7,25 (m, 2 H), 6,20 (s, 1 H), 5,19 (ancha s, 2 H), 4,68 - 4,57 (m, 6 H), 3,70 (s, 2 H), 3,67 - 3,56 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H).

25

Ejemplo 1-3

N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(7-fluor-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



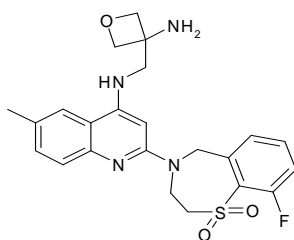
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1-1 en el esquema 4 empleando la 2,4-dicloro-6-metil-quinolina, la 7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 3-(aminometil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 457, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,02 (dd, J = 8,72, 5,43 Hz, 1 H), 7,79 - 7,65 (m, 2 H), 7,46 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,17 (td, J = 8,40, 2,65 Hz, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,17 (ancha s, 2 H), 4,68 - 4,41 (m, 6 H), 3,72 - 3,64 (m, 2 H), 3,64 - 3,53 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H).

35

Ejemplo 1-4

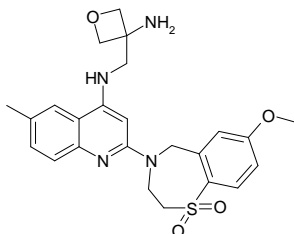
N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(9-fluor-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1-1 en el esquema 4 empleando la 2,4-dicloro-6-metil-quinolina, la 9-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 3-(aminometil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 457, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,75 - 7,65 (m, 2 H), 7,60 (td, J = 7,96, 4,80 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,32 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 7,17 (dd, J = 10,36, 8,34 Hz, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,68 - 4,53 (m, 4 H), 4,45 (ancha s, 2 H), 3,86 - 3,73 (m, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ejemplo 1-5

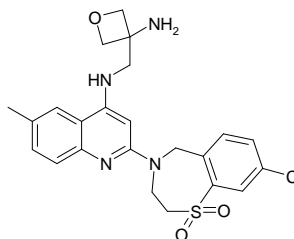
- 10 N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1-1 en el esquema 4 empleando la 2,4-dicloro-6-metil-quinolina, la 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 3-(aminometil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 469, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,79 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,30 - 7,21 (m, 1 H), 6,96 (dd, J = 8,72, 2,65 Hz, 1 H), 6,35 (t, J = 5,31 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,04 (ancha s, 2 H), 4,45 - 4,39 (m, 6 H), 3,92 - 3,75 (m, 3 H), 3,62 - 3,45 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H).

Ejemplo 1-6

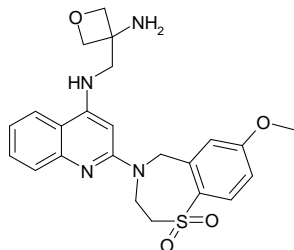
- 20 N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(8-cloro-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1-1 en el esquema 4 empleando la 2,4-dicloro-6-metil-quinolina, la 8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 3-(aminometil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 473, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 - 7,88 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,64 (dd, J = 8,08, 2,27 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,21 (ancha s, 2 H), 4,84 - 4,56 (m, 4 H), 4,53 (ancha s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,68 (ancha s, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ejemplo 1-7

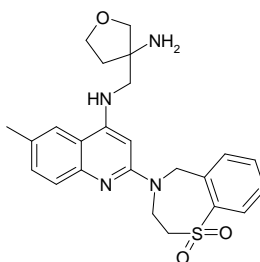
- 30 N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4-amina



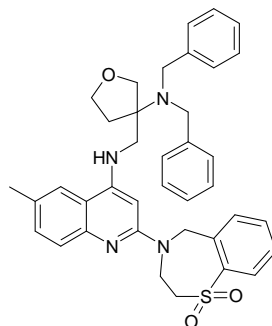
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1-1 en el esquema 4 empleando la 2,4-dicloroquinolina, la 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 3-(aminometil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 455, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,79 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,57 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,30 - 7,21 (m, 1 H), 6,96 (dd, J = 8,72, 2,65 Hz, 1 H), 6,35 (t, J = 5,31 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,04 (ancha s, 2 H), 4,45 (d, J = 5,81 Hz, 2 H), 4,39 (d, J = 5,81 Hz, 2 H), 3,92 - 3,75 (m, 3 H), 3,62 - 3,45 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H).

Ejemplo 2-1

10 N-[(3-aminotetrahidrofuran-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



N-[(3-(dibencilamino)tetrahidrofuran-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina

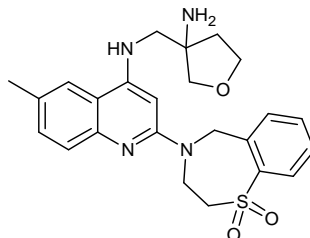


15

En un vial de microondas sellado de 10 ml de capacidad se calienta con agitación por irradiación de microondas a 120°C durante 1 hora una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (400 mg, 1,08 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 1-1 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4-dicloro-6-metilquinolina), la 3-(aminometil)-N,N-dibencil-tetrahidro-furano-3-amina (385 mg, 1,3 mmoles), el tert-butoxido sódico (207 mg, 2,16 mmoles), el dicloruro de 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno-paladio (II) (50 mg) y el 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno (200 mg) en 1,4-dioxano (5 ml). Se concentra la mezcla resultante con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 270 mg del producto deseado (el rendimiento es del 39,7%).

25

N-[(3-aminotetrahidrofuran-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



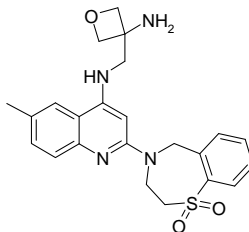
30

En atmósfera de hidrógeno (1 bar) se agita a temperatura ambiente durante 16 horas una mezcla de la N-[(3-(dibencil-amino)tetrahidrofuran-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina (270 mg, 0,43 mmoles) e hidróxido de paladio al 10% sobre carbón activado (300 mg) en metanol (20 ml). Se concentra la mezcla resultante con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 21 mg del producto deseado (el rendimiento es del 10,8%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 453, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,06 - 7,98 (m, 2 H), 7,89 - 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,75 - 7,66 (m, 2 H), 7,59 - 7,56 (m, 2 H), 6,22 - 6,20 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,5 (s, 2 H), 4,08 - 3,97 (m, 4 H), 3,88 - 3,73 (m, 3 H), 2,81 (s, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,31 (s, 2 H).

35

Ejemplo 2-2

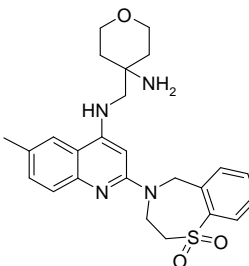
N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2-1 en el esquema 4 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 3-(aminometil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,62 (td, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, 2 H), 7,30 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,63 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,59 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,59 (ancha s, 2 H), 3,68 (s, 2 H), 3,59 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 2-3

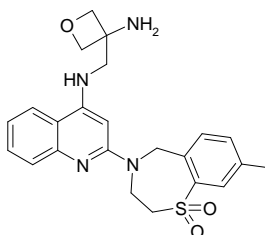
N-[(4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2-1 en el esquema 4 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 4-(aminometil)-N,N-dibenciltetrahidro-2H-piran-4-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 467, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,64 - 7,60 (m, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,29 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,54 (ancha s, 2 H), 3,86 - 3,74 (m, 4 H), 3,58 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,18 (dd, J = 2,4, 4,8 Hz, 2 H), 1,88 - 1,81 (m, 2 H), 1,57 (m, 2 H).

Ejemplo 2-4

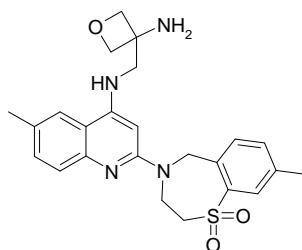
N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(8-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2-1 en el esquema 4 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloroquinolin-2-il)-8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4-dicloroquinolina) y la 3-(aminometil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina. EM (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,91 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,72 - 7,60 (m, 1 H), 7,49 - 7,35 (m, 3 H), 7,09 (ddd, J = 8,21, 5,18, 3,03 Hz, 1 H), 6,52 (t, J = 5,43 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,06 (ancha s, 2 H), 4,45 (d, J = 6,06 Hz, 3 H), 4,38 (d, J = 6,06 Hz, 3 H), 3,61 (t, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,56 (d, J = 5,31 Hz, 2 H), 2,31 (s, 3 H).

Ejemplo 2-5

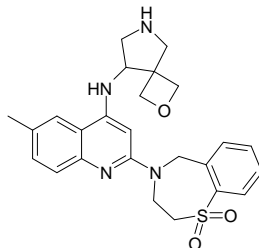
N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(8-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4-amina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2-1 en el esquema 4 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4-dicloro-6-metil-quinolina) y la 3-(aminometil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 453, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,82 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 3,03 Hz, 2 H), 7,41 (d, J = 6,57 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 8,59, 1,52 Hz, 1 H), 6,42 (t, J = 5,56 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,05 (ancha s, 2 H), 4,45 (d, J = 5,81 Hz, 3 H), 4,39 (d, J = 6,06 Hz, 3 H), 3,60 (t, J = 4,55 Hz, 2 H), 3,55 (d, J = 5,31 Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H).

Ejemplo 2-6

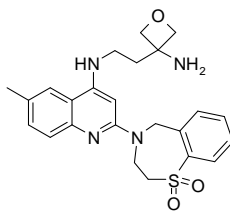
2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-8-il)quinolina-4-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2-1 en el esquema 4 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 6-bencil-2-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-8-ilamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 465, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,11 - 8,08 (m, 2 H), 7,90 - 7,88 (d, J = 7,2, 1 H), 7,75 - 7,70 (m, 2 H), 7,65 - 7,59 (m, 2 H), 6,36 (s, 1 H), 5,38 - 5,36 (d, J = 8,8, 2 H), 5,20 - 5,10 (m, 1 H), 4,80 - 4,79 (m, 2 H), 4,74 - 4,72 (m, 2 H), 4,56 - 4,54 (d, J = 7,2, 2 H), 3,90 - 3,87 (m, 1 H), 3,81 - 3,75 (m, 4 H), 3,60 - 3,50 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H).

Ejemplo 2-7

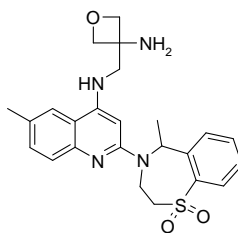
N-[2-(3-aminooxetan-3-il)etil]-2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2-1 en el esquema 4 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 3-(aminoetil)-N-benciloxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 453, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,95 - 7,89 (t, 1 H), 7,89 - 7,87 (t, 1 H), 7,64 - 7,60 (m, 2 H), 7,49 - 7,45 (m, 1 H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,24 - 7,21 (m, 1 H), 6,87 (t, J = 10,4 Hz, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,39 (m, 6 H), 3,63 (t, J = 9,2 Hz, 2 H), 3,41 - 3,36 (m, 2 H), 2,41 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,08 (t, J = 14,4 Hz, 2 H).

Ejemplo 2-8

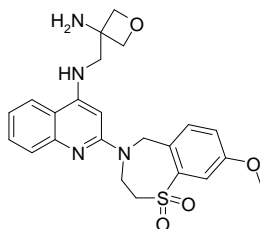
35 N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(5-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2-1 en el esquema 4 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4-dicloro-6-metil-quinolina) y la 3-(aminometil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 453, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,03 (dd, J = 7,96, 1,39 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 6,57 Hz, 1 H), 7,71 - 7,64 (m, 2 H), 7,46 (ddd, J = 8,15, 6,63, 1,64 Hz, 2 H), 7,33 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 5,86 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 4,64 - 4,53 (m, 4 H), 4,40 - 4,25 (ancha s, 2 H), 3,70 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 3,62 - 3,58 (m, 2 H), 3,57 - 3,49 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,00 (d, J = 7,07 Hz, 3 H).

Ejemplo 2-9

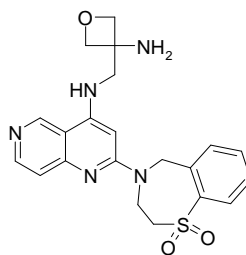
N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2-1 en el esquema 4 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloroquinolin-2-il)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4-dicloroquinolina) y la 3-(aminometil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 455, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,91 - 7,74 (m, 2 H), 7,58 - 7,38 (m, 3 H), 7,22 - 7,03 (m, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 5,12 (ancha s, 2 H), 4,70 - 4,46 (m, 6 H), 3,81 (s, 3 H), 3,70 (s, 2 H), 3,65 - 3,52 (m, 2 H).

Ejemplo 2-10

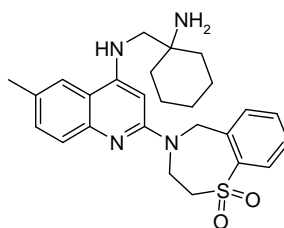
N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-1,6-naftiridina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2-1 en el esquema 4 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-1,6-naftiridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4-dicloro-1,6-naftiridina) y la 3-(aminometil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 426, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,15 (s, 1 H), 8,28 - 8,80 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,00 - 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,95 - 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,62 - 7,58 (t, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,50 - 7,40 (m, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,65 - 4,58 (m, 6 H), 3,80 (s, 2 H), 3,60 - 3,50 (t, J = 2,8 Hz, 2 H).

Ejemplo 2-11

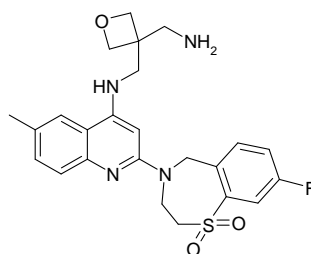
N-[(1-aminociclohexil)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2-1 en el esquema 4 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 1-(aminometil)-N,N-dibencilciclohexanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 465, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,02 - 7,99 (dd, J = 1,2 Hz, 8,0 Hz, 1 H), 7,65 - 7,63 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,48 - 7,46 (m, 2 H), 7,34 - 7,25 (m, 3 H), 5,86 (s, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 3,05 - 3,04 (d, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 1,98 (s, 4 H), 1,56 (m, 10 H).

10 Ejemplo 3-1

N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-2-(8-fluor-1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina

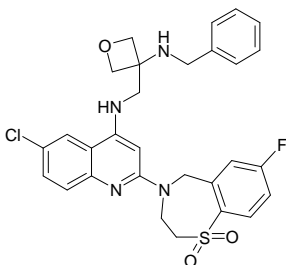


En un vial de microondas sellado de 5 ml de capacidad, se calienta con agitación por irradiación de microondas a 120°C durante 1,5 horas una mezcla del 1,1-dióxido de la 8-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (200 mg, 0,51 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 8-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4-dicloro-6-metilquinolina), el tert-butóxido sódico (96 mg, 1,02 mmoles), el dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (II) (42 mg, 0,051 mmoles), el 1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno (29 mg, 0,051 mmoles) y la oxetano-3,3-diildimetanamina (89 mg, 0,77 mmoles) en 1,4-dioxano (2 ml). Se concentra la mezcla resultante con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 48 mg del producto en forma de producto blanco (el rendimiento es del 20%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 471, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,95 (dd, J = 8,34, 5,05 Hz, 1 H), 7,74 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,46 - 7,29 (m, 2 H), 6,19 (s, 1 H), 5,23 (ancha s, 2 H), 4,69 - 4,58 (m, 8 H), 3,78 (s, 2 H), 3,69 (ancha s, 2 H), 3,41 (s, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

25

Ejemplo 3-2

N-[[3-(bencilamino)oxetan-3-il]metil]-6-cloro-2-(7-fluor-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4-amina

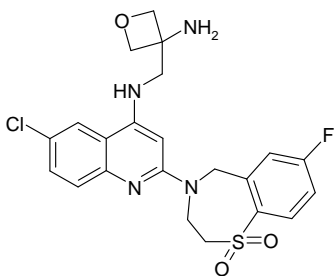


30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4,6-tricloroquinolina) y la 3-(aminometil)-N-benciloxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 567, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (dd, J = 8,72, 5,43 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,71 (dd, J = 9,09, 2,53 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,39 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 7,07 Hz, 2 H), 7,25 - 7,16 (m, 2 H), 7,16 - 7,04 (m, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 5,15 (ancha s, 2 H), 4,71 (d, J = 6,57 Hz, 2 H), 4,54 (d, J = 6,57 Hz, 4 H), 3,77 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,56 (t, J = 4,93 Hz, 2 H).

40 Ejemplo 3-3

N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(7-fluor-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina

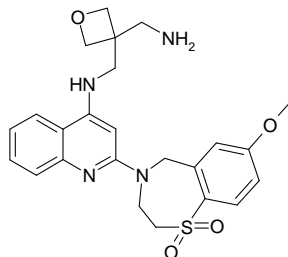


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 3-2) y la 3-(aminometil)oxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 477, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,07 - 7,94 (m, 2 H), 7,72 (dd, J = 8,97, 2,65 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,43 (dd, J = 8,84, 2,27 Hz, 1 H), 7,15 (td, J = 8,46, 2,53 Hz, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,18 (ancha s, 2 H), 4,73 - 4,60 (m, 4 H), 4,51 (ancha s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,59 (t, J = 4,67 Hz, 2 H).

10

Ejemplo 3-4

N-[(3-(aminometil)oxetan-3-il)metil]-2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4-amina

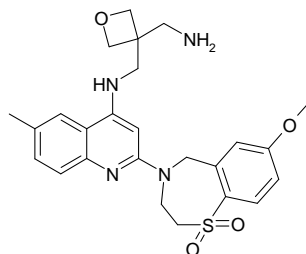


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloroquinolin-2-il)-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4-dicloroquinolina) y la oxetano-3,3-diildimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 469, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,41 (ancha s, 3 H), 8,02 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,68 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,60 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,31 (t, J = 7,20 Hz, 1 H), 7,01 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,20 (br. s, 2 H), 4,64 (s, 4 H), 4,54 (ancha s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,81 (s, 2 H), 3,69 - 3,55 (m, 2 H), 3,47 (s, 2 H).

20

Ejemplo 3-5

25 N-[(3-(aminometil)oxetan-3-il)metil]-2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina



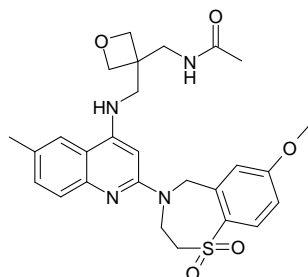
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4-dicloro-6-metil-quinolina) y la oxetano-3,3-diildimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 483, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,89 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,51 - 7,39 (m, 2 H), 7,31 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,91 (dd, J = 8,59, 2,53 Hz, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,10 (ancha s, 2 H), 4,69 - 4,44 (m, 6 H), 3,90 (s, 3 H), 3,74 - 3,61 (m, 2 H), 3,57 - 3,52 (m, 2 H), 3,18 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

35

Ejemplo 3-6

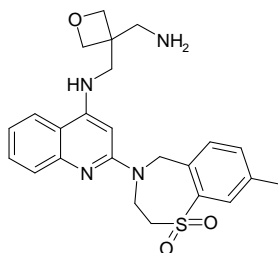
N-{{3-({2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}amino)metil}oxetan-3-il}metil}acetamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4-dicloro-6-metil-quinolina) y la N-{{3-(aminometil)oxetan-3-il}metil}acetamida. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 525, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,91 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,47 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 6,94 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,61 - 4,54 (m, 6 H), 3,90 (s, 3 H), 3,68 (s, 2 H), 3,67 - 3,63 (m, 2 H), 3,59 - 3,51 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,05 (s, 3 H).

Ejemplo 3-7

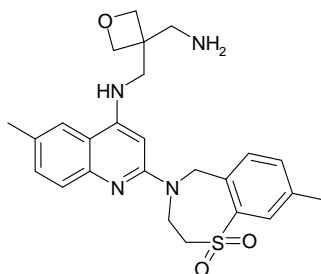
- 15 N-{{3-(aminometil)oxetan-3-il}metil}-2-(8-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloroquinolin-2-il)-8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 8-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4-dicloroquinolina) y la oxetano-3,3-diildimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 453, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,86 - 7,69 (m, 3 H), 7,57 - 7,49 (m, 1 H), 7,47 - 7,34 (m, 2 H), 7,19 - 7,06 (m, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,11 (ancha s, 2 H), 4,68 - 4,39 (m, 6 H), 3,67 (s, 2 H), 3,63 (q, J = 7,07 Hz, 1 H), 3,55 (t, J = 4,55 Hz, 2 H), 3,15 (s, 2 H), 2,33 (s, 3 H).

Ejemplo 3-8

N-{{3-(aminometil)oxetan-3-il}metil}-6-metil-2-(8-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina

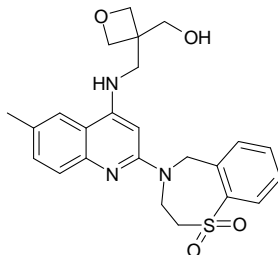


- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 8-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4-dicloro-6-metilquinolina) y la oxetano-3,3-diildimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 467, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) 7,74 - 7,62 (m, 2 H), 7,58 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 8,59 Hz, 1

H), 7,32 - 7,20 (m, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 4,99 (ancha s, 2 H), 4,62 - 4,48 (m, 4 H), 4,48 - 4,18 (m, 2 H), 3,65 - 3,60 (m, 2 H), 3,44 (ancha s, 2 H), 3,11 (s, 2 H), 2,43 - 2,26 (m, 3 H), 2,14 (s, 3 H).

Ejemplo 3-9

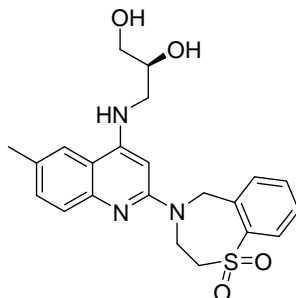
5 [3-({[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino}metil)oxetan-3-il]metanol



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el 3-(aminometil)oxetan-3-il]metanol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 454, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,02 - 7,96 (m, 1 H), 7,90 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,68 - 7,54 (m, 2 H), 7,45 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 7,35 - 7,20 (m, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,60 (d, J = 6,06 Hz, 3 H), 4,51 (d, J = 6,06 Hz, 3 H), 3,98 (s, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,58 (t, J = 4,67 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

15 Ejemplo 3-10

(2S)-3-([2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino)propano-1,2-diol

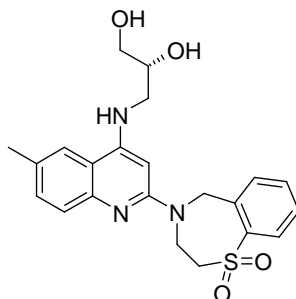


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el (2S)-3-aminopropano-1,2-diol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 428, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,63 (td, J = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,50 - 7,35 (m, 2 H), 7,29 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,55 (ancha s, 2 H), 4,04 - 3,89 (m, 1 H), 3,69 (d, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,64 - 3,49 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H).

25

Ejemplo 3-11

(2R)-3-([2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino)propano-1,2-diol

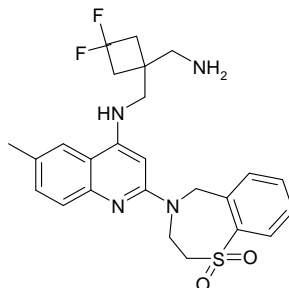


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el (2R)-3-aminopropano-1,2-diol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 428, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,63 (td, J = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,50 - 7,35 (m, 2 H), 7,29 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,55 (ancha s, 2 H), 4,04 - 3,89 (m, 1 H), 3,69 (d, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,64 - 3,49 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H).

35

Ejemplo 3-12

N-[[1-(aminometil)-3,3-difluorciclobutil]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina



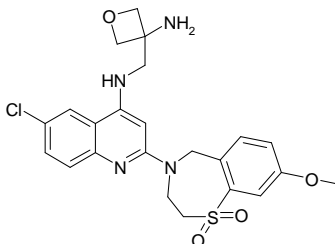
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la (3,3-difluorciclobutano-1,1-diil)dimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 487, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,11 (dd, J = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,80 - 7,68 (m, 2 H), 7,68 - 7,56 (m, 2 H), 6,15 (s, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,55 (ancha s, 2 H), 3,80 (s, 2 H), 3,79 - 3,67 (m, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 2,76 (t, J = 12,25 Hz, 4 H), 2,51 (s, 3 H).

10

Ejemplo 3-13

15 N-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina



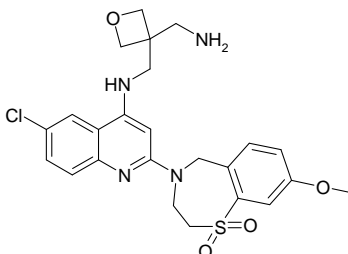
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4,6-tricloroquinolina) y la 3-(aminometil)oxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 489, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,95 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,83 - 7,74 (m, 1 H), 7,58 - 7,44 (m, 2 H), 7,44 - 7,33 (m, 1 H), 7,14 (dd, J = 8,34, 2,78 Hz, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 5,11 (ancha s, 2 H), 4,61 (q, J = 6,74 Hz, 6 H), 3,82 (s, 3 H), 3,69 (s, 2 H), 3,63 - 3,50 (m, 2 H), 2,05 (s, 2 H).

25

Ejemplo 3-14

N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-6-cloro-2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4-amina



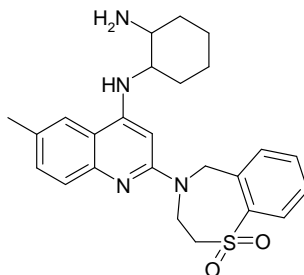
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 3-13) y la oxetano-3,3-diildimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 503, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,23 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,73 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,65 - 7,51 (m, 2 H), 7,21 (dd, J = 8,34, 2,78 Hz, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 5,26 (ancha s, 2 H), 4,76 - 4,60 (m, 6 H), 4,56 (ancha s, 1 H), 3,91 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,69 (ancha s, 2 H), 3,52 (s, 2 H).

35

Ejemplo 3-15

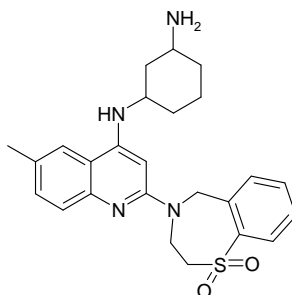
trans-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]ciclohexano-1,2-diamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la
 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y
 la trans-ciclohexano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 451, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,06 - 7,96 (d,
 J = 7,8 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60 (td, J = 7,52, 1,14 Hz, 1 H), 7,50 - 7,38 (m, 2 H), 7,28
 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,20 - 5,11 (m, 2 H), 3,72 - 3,60 (m, 1 H), 3,58 - 3,49 (m, 1 H), 3,42 - 3,35
 (m, 2 H), 3,35 - 3,30 (m, 1 H), 2,87 (td, J = 10,17, 3,92 Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,10 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 2,01 (d, J =
 10 13,14 Hz, 1 H), 1,89 (d, J = 8,08 Hz, 2 H), 1,67 - 1,56 (m, 1 H), 1,51 - 1,41 (m, 2 H), 1,32 - 1,17 (m, 1 H).

Ejemplo 3-16

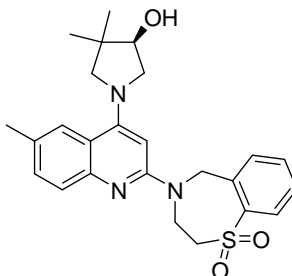
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la
 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y
 la ciclohexano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 451, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,04 (d, J = 7,8 Hz,
 1 H), 7,57 (d, J = 7,3 Hz, 1 H), 7,53 - 7,47 (m, 2 H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 7,32 - 7,26 (m, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 5,16 -
 20 5,00 (m, 2 H), 3,65 - 3,50 (ancha s, 4 H), 3,16 (ancha s, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,45 - 2,38 (m, 1 H), 2,29 (d, J = 11,1 Hz,
 1 H), 2,03 - 1,85 (m, 3 H), 1,54 - 1,42 (m, 1 H), 1,40 - 1,24 (m, 3 H).

Ejemplo 3-17

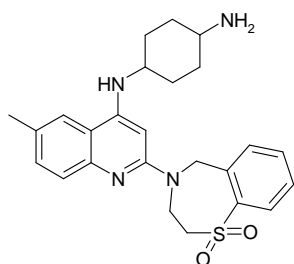
(R)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-3-ol



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la
 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y
 el (3R)-4,4-dimetilpirrolidin-3-ol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 452, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,94 (dd, J =
 30 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,83 - 7,73 (m, 2 H), 7,58 (td, J = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,47 - 7,37 (m, 2 H), 7,23 (dd, J = 8,59,
 1,77 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,02 (dd, J = 10,36, 5,31 Hz, 1 H), 3,93 (dd, J = 5,05, 3,79 Hz, 1 H), 3,61 -
 3,47 (m, 4 H), 2,37 (s, 3 H), 1,15 (s, 3 H), 1,10 - 1,05 (m, 3 H).

Ejemplo 3-18

35 cis-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]ciclohexano-1,4-diamina

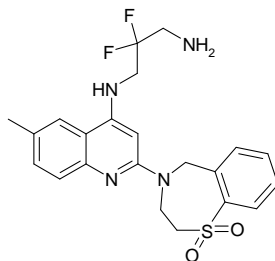


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la cis-ciclohexano-1,4-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 451, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 7,91 - 7,85 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,58 (td, J = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,51 - 7,44 (m, 1 H), 7,29 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,59, 1,52 Hz, 1 H), 6,17 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,06 (ancha s, 2 H), 4,50 (ancha s, 1 H), 4,11 (d, J = 4,55 Hz, 1 H), 3,67 (d, J = 4,80 Hz, 1 H), 3,64 - 3,56 (m, 2 H), 3,16 (m, 2 H), 3,06 (ancha s, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 1,83 - 1,44 (m, 8 H).

10

Ejemplo 3-19

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-diamina

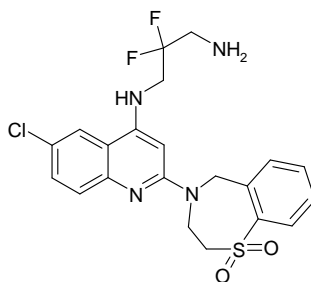


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 2,2-difluorpropano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 447, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,09 - 8,07 (d, 1 H), 7,95 (s, 1 H), 7,86 - 7,84 (d, 1 H), 7,77 - 7,69 (m, 2 H), 7,64 - 7,58 (m, 2 H), 6,26 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,53 (s, 2 H), 4,23 (t, 2 H), 3,74 - 3,66 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H).

20

Ejemplo 3-20

N-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-diamina

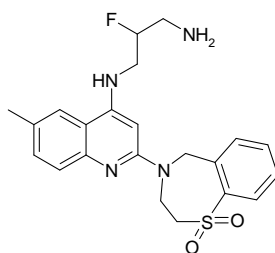


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4,6-tricloroquinolina) y la 2,2-difluorpropano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 467, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 8,17 - 8,08 (m, 1 H), 7,94 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,62 (td, J = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,54 - 7,39 (m, 3 H), 7,14 (ancha s, 1 H), 6,33 (s, 1 H), 5,77 (s, 1 H), 5,11 (ancha s, 2 H), 4,43 (ancha s, 2 H), 4,03 - 3,87 (m, 2 H), 3,61 (ancha s, 2 H), 3,13 - 3,29 (m, 2 H).

30

Ejemplo 3-21

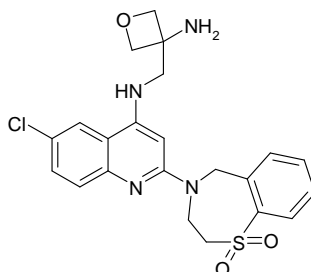
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-fluorpropano-1,3-diamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 2-fluorpropano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 429, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (dd, J = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,65 - 7,57 (m, 2 H), 7,47 - 7,38 (m, 2 H), 7,29 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,69 (s, 2 H), 3,64 (d, J = 5,31 Hz, 1 H), 3,61 - 3,52 (m, 4 H), 3,04 - 2,91 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H).

10 Ejemplo 3-22

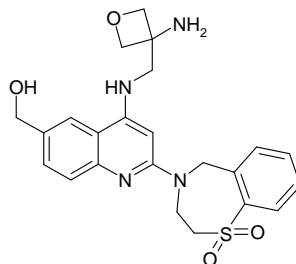
N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4,6-tricloroquinolina) y la 3-(amino-metil)oxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 459, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,34 (s, 1 H), 8,02 - 8,00 (t, J = 4,0, 2,4 Hz, 2 H), 7,92 - 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,65 - 7,62 (m, 1 H), 7,56 - 7,54 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,49 - 7,44 (m, 2 H), 6,27 (s, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,67 - 4,63 (m, 4 H), 4,56 (s, 1 H), 3,78 (s, 2 H), 3,63 - 3,60 (t, J = 4,8 Hz, 2 H).

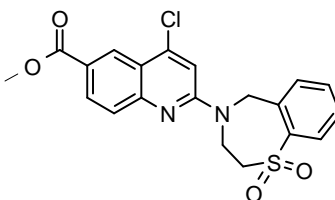
Ejemplo 3-23

[4-[(3-aminooxetan-3-il)metil]amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il]metanol



25

4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxilato de metilo

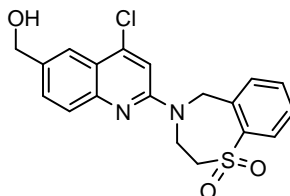


30

En un baño de hielo, a una solución enfriada del 4-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxilato de metilo (2,0 g, 5,2 mmoles, obtenido de modo similar a la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 1-1 empleando el 2,4-dicloroquinolina-6-carboxilato de metilo y la

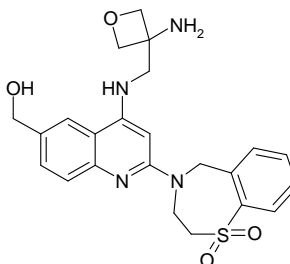
2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) en diclorometano (30 ml) se le añade el ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,63 g, 20,8 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 1 hora, se lava la mezcla reaccionante con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 2,0 g del producto en bruto.

5 4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-6-metanol



10 A una solución del 4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-6-carboxilato de metilo (2,0 g, 4,8 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade el borhidruro sódico (729 mg, 19,2 mmoles). Después de mantenerse a reflujo durante 60 horas, se diluye la mezcla reaccionante con agua (30 ml) y se extrae con diclorometano (50 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 1,4 g del producto en bruto.

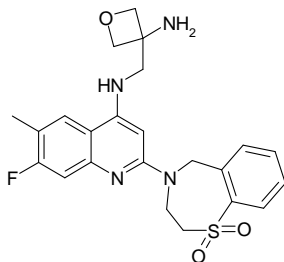
15 [4-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il]metanol



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-6-metanol y la 3-(aminometil)oxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 455, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,33 (s, 1 H), 8,08 - 8,05 (d, J = 11,2 Hz, 2 H), 7,94 - 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,74 - 7,68 (m, 3 H), 7,57 - 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,26 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 4,47 (s, 4 H), 4,44 (s, 1 H), 3,88 (s, 2 H), 3,77 - 3,71 (m, 2 H).

Ejemplo 3-24

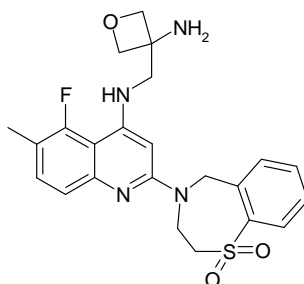
N-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-7-fluor-6-metilquinolina-4-amina



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-7-fluor-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloro-7-fluor-6-metilquinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la 3-(aminometil)oxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 457, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,05 - 8,03 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,92 - 7,88 (t, J = 8,8, 8,0 Hz, 2 H), 7,68 - 7,65 (m, 1 H), 7,53 - 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,28 - 7,25 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 4,66 - 4,48 (m, 6 H), 3,82 (s, 2 H), 3,66 - 3,64 (m, 2 H), 2,68 (s, 3 H).

30 Ejemplo 3-25

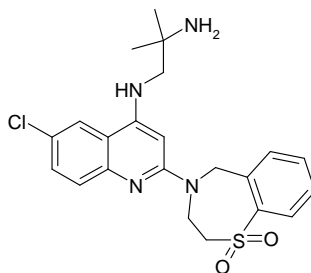
N-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-5-fluor-6-metilquinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-5-fluor-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloro-5-fluor-6-metilquinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la 3-(aminometil)oxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 457, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 7,99 - 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,90 - 7,88 (m, 1 H), 7,66 - 7,62 (m, 1 H), 7,51 - 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,29 - 7,24 (t, J = 8,8, 8,4 Hz, 1 H), 7,20 - 7,18 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,61 - 6,57 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,44 - 4,43 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,38 - 4,37 (d, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,63 - 3,61 (t, J = 4,8, 4,4 Hz, 2 H), 3,53 (s, 2 H), 2,68 - 2,67 (t, J = 2,0, 1,6 Hz, 1 H), 2,34 - 2,33 (t, J = 2,0, 1,6, 1 H), 1,92 (s, 3 H).

Ejemplo 3-26

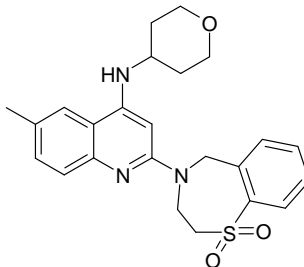
N⁻1-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-2-metilpropano-1,2-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4,6-tricloroquinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la 2-metil-propano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 445, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,87 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,61 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,49 - 7,43 (m, 2 H), 7,38 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,54 (ancha s, 2 H), 3,57 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 1,26 (s, 6 H).

Ejemplo 3-27

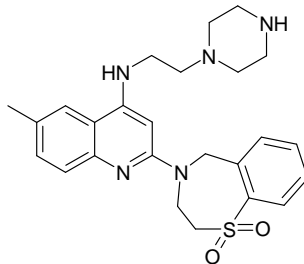
2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)quinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la tetrahidro-2H-piran-4-ilamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 438, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,89 (dd, J = 6,95, 3,41 Hz, 2 H), 7,78 (s, 1 H), 7,59 (t, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,33 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,09 (ancha s, 2 H), 4,44 (ancha s, 1 H), 3,99 (d, J = 9,85 Hz, 2 H), 3,94 - 3,82 (m, 1 H), 3,69 - 3,52 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 1,85 (d, J = 11,87 Hz, 2 H), 1,69 - 1,44 (m, 2 H).

Ejemplo 3-28

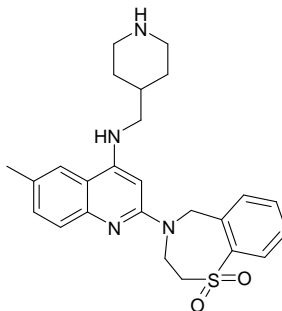
2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(piperazin-1-il)etil]quinolina-4-amina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 2-(piperazin-1-il)etanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 466, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d6) δppm 7,925 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,806 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,516 - 7,575 (m, 2 H), 7,359 - 7,395 (m, 2 H), 7,238 (m, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,49 (ancha s, 2 H), 3,538 (m, 2 H), 3,542 (m, 2 H), 3,44 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 3,32 (s, 2 H), 2,89 (t, J = 4,80 Hz, 4 H), 2,71 (t, J = 6,57 Hz, 2 H), 2,56 (ancha s, 4 H), 2,37 (s, 3 H).

10 Ejemplo 3-29

2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(piperidin-4-ilmetil)quinolina-4-amina

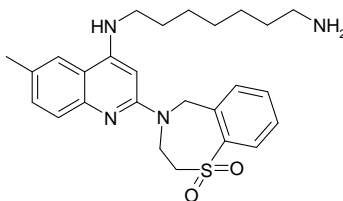


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 1-(piperidin-4-il)metanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 451, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO- d6) δ ppm 9,89 (ancha s, 2 H), 7,875 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,625 (t, J = 6,8Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 7,6Hz, 1 H), 7,30 (d, J = 8,4Hz, 1 H), 7,226 (d, J = 1,6Hz, 1 H), 6,73 (t, J = 5,43 Hz, 1 H), 5,07 (ancha s, 2 H), 4,42 (ancha s, 2 H), 4,10 (d, J = 12,63 Hz, 2 H), 3,63(m, 2 H), 3,23 - 3,05 (m, 2 H), 2,50 (s, 2 H), 2,05(s, 3 H), 1,76 - 1,66 (m, 3 H), 1,15 - 0,98 (m, 2 H).

20

Ejemplo 3-30

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]heptano-1,7-diamina

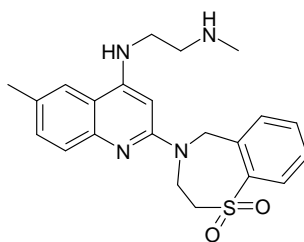


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la heptano-1,7-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 467, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,07 (dd, J = 1,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,92(d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,74 - 7,68 (m, 2 H), 7,61-7,56 (m, 2 H), 5,91 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,52 (ancha s, 2 H), 3,75 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,31 (d, J = 1,60 Hz, 2 H), 2,94(m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,72 (m, 4 H), 1,50 (m, 6 H).

30

Ejemplo 3-31

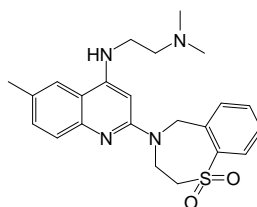
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N'-metiletano-1,2-diamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la N-metiletano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,03 - 8,0 (m, 3 H), 7,87 - 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,71 - 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,57 - 7,53 (m, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,96 - 3,93 (dd, J = 6,0, 6,4 Hz, 2 H), 3,75 - 3,73 (q, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,43 - 3,40 (q, J = 6 Hz, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H).

10 Ejemplo 3-32

N'-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N,N-dimetiletano-1,2-diamina

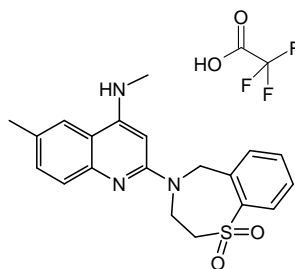


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la N,N-dimetiletano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,05 - 8,01 (m, 3 H), 7,88 - 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,70 - 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,56 - 7,52 (m, 2 H), 6,05 (s, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,96 - 3,93 (dd, J = 6,0, 6,4 Hz, 2 H), 3,75-3,73 (q, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,43 - 3,40 (q, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,01 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H).

20

Ejemplo 3-33

trifluoracetato de la 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N,6-dimetilquinolina-4-amina



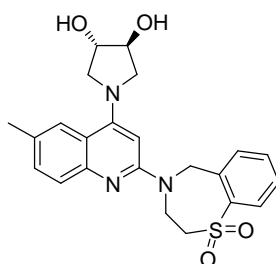
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la metilamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 368, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11,47 (s, 1 H), 8,45 (ancha s, 1 H), 7,99 (m, 3 H), 7,75 (m, 2 H), 7,60 (m, 2 H), 5,92 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,02 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H).

30

Ejemplo 3-34

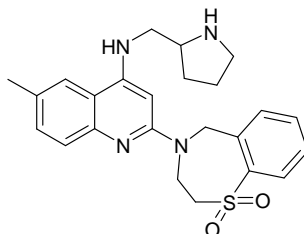
(3S,4S)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidina-3,4-diol



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el (3S,4S)-pirrolidina-3,4-diol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 440, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,03 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,80 - 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,67 - 7,63 (m, 2 H), 7,54 - 7,50 (m, 2 H), 5,83 (s, 1 H), 5,21 (s, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,22 (s, 2 H), 4,18 - 4,15 (m, 2 H), 3,67 - 3,60 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H).

Ejemplo 3-35

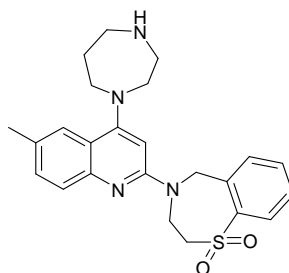
10 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(pirrolidin-2-ilmetil)quinolina-4-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 1-(pirrolidin-2-il)metanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 437, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,96 - 7,94 (m, 2 H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,47 - 7,45 (m, 2 H), 6,01 (s, 1 H), 5,33 - 5,25 (m, 2 H), 4,55 - 4,41 (m, 2 H), 3,96 - 3,73 (m, 3 H), 3,64 (s, 2 H), 3,38 - 3,31 (m, 1 H), 3,29 - 3,27 (m, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 2,28 - 2,21 (m, 1 H), 2,13 - 1,96 (m, 2 H), 1,89 - 1,81 (m, 1 H).

20 Ejemplo 3-36

1,1-dióxido de la 4-[4-(1,4-diazepan-1-il)-6-metil-quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

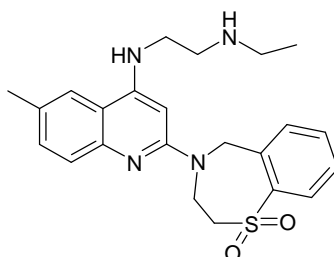


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 1,4-diazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 437, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,72 - 7,68 (m, 2 H), 7,58 - 7,51 (m, 2 H), 6,31 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 4,06 - 4,04 (m, 2 H), 3,90 - 3,87 (m, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,63 - 3,61 (m, 2 H), 3,46 - 3,42 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,32 (s, 2 H).

30

Ejemplo 3-37

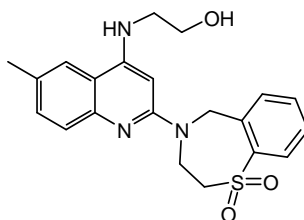
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N'-etiletano-1,2-diamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la N-etiletano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,99 - 7,97 (m, 2 H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,67 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,51 - 7,46 (m, 2 H), 6,08 (s, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,91 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,69 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,37 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,15 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

10 Ejemplo 3-38

2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]etanol

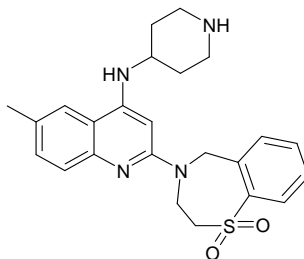


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el 2-aminoetanol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 398, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,74 - 7,67 (m, 2 H), 7,59 - 7,56 (m, 2 H), 6,09 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 3,83 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,74 - 3,72 (m, 2 H), 3,62 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H).

20

Ejemplo 3-39

2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(piperidin-4-il)quinolina-4-amina

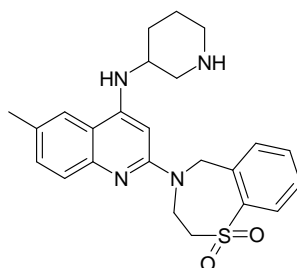


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la piperidina-4-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 437, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,05 (t, J = 8 Hz, 2 H), 7,88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,73 - 7,69 (m, 2 H), 7,59 - 7,57 (m, 2 H), 6,04 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 4,18 - 4,11 (m, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 3,61 - 3,57 (m, 2 H), 3,33 - 3,26 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,24 - 2,19 (m, 2 H), 2,01 - 1,91 (m, 2 H).

30

Ejemplo 3-40

2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(piperidin-3-il)quinolina-4-amina

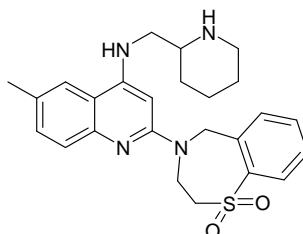


5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la piperidina-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 437, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,09 - 8,07 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,89 - 7,87 (q, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,73 - 7,68 (q, J = 14 Hz, 2 H), 7,62 - 7,55 (m, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 4,58 - 4,51 (m, 2 H), 4,34 (s, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 3,63 - 3,60 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 3,47 - 3,44 (m, 1 H), 3,07 - 3,02 (d, J = 11,6 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 2,17 - 2,14 (m, 2 H), 2,05 - 2,00 (m, 1 H), 1,85 - 1,84 (m, 1 H).

10

Ejemplo 3-41

2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(piperidin-2-ilmetil)quinolina-4-amina

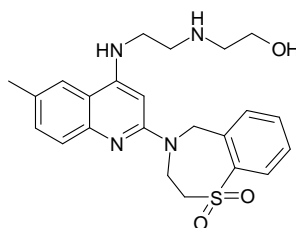


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 1-(piperidin-2-il)metanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 451, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,73 - 7,70 (m, 2 H), 7,62 - 7,58 (m, 2 H), 6,02 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 3,75 - 3,71 (m, 4 H), 3,51 - 3,40 (m, 2 H), 2,98 - 2,92 (m, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 2,11 - 2,05 (m, 1 H), 1,96 - 1,90 (m, 2 H), 1,78 - 1,56 (m, 3 H).

20

Ejemplo 3-42

2-[[2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]etil]amino]etanol



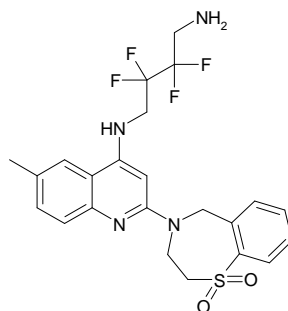
25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el 2-[(2-aminoetil)amino]etanol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 441, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,61 - 7,57 (m, 2 H), 7,43 - 7,38 (m, 2 H), 7,24 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,51 (ancha s, 2 H), 3,69 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,55 - 3,52 (m, 2 H), 3,49 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,01 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,83 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H).

30

Ejemplo 3-43

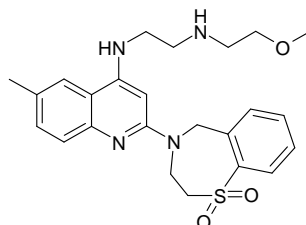
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2,2,3,3-tetrafluorbutano-1,4-diamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 2,2,3,3-tetrafluorobutano-1,4-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 497, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,78 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,58 - 7,62 (m, 2 H), 7,43 - 7,47 (m, 2 H), 7,30 - 7,32 (m, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,58 (ancha s, 2 H), 4,12 (t, J = 16 Hz, 2 H), 3,58 (t, J = 4,8 Hz 2 H), 3,34 - 3,20 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

10 Ejemplo 3-44

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N'-(2-metoxietil)etano-1,2-diamina

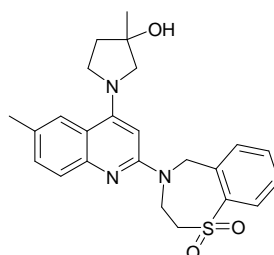


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la N-(2-metoxietil)etano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 455, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,06 - 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,88 - 7,86 (m, 2 H), 7,73 - 7,70 (m, 2 H), 7,59 - 7,56 (m, 2 H), 6,01 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,88 - 3,78 (m, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,67 - 3,65 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,45 - 3,42 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,30 - 3,28 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

20

Ejemplo 3-45

1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-3-metilpirrolidin-3-ol

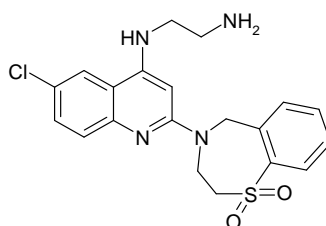


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el 3-metilpirrolidin-3-ol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 438, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,06 - 8,01 (m, 2 H), 7,84 - 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,74 - 7,68 (m, 2 H), 7,57 - 7,53 (m, 2 H), 5,81 (s, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 4,12 - 3,31 (m, 3 H), 3,27 - 3,21 (m, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,08 (s, 2 H), 1,50 (s, 3 H).

30

Ejemplo 3-46

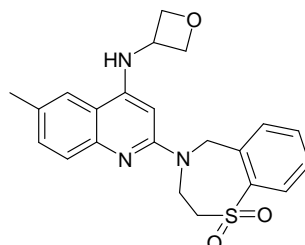
N-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4,6-tricloroquinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la etano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 417, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,01 - 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,86 - 7,84 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,53 - 7,38 (m, 4 H), 6,10 (s, 1 H), 5,18(s, 2 H), 3,59-3,40 (m, 4 H), 3,19 - 3,10 (m, 2 H).

10 Ejemplo 3-47

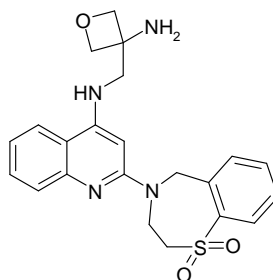
2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(oxetan-3-il)quinolina-4-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la oxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 410, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,97 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,63 (t, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,44 (t, J = 4,3 Hz, 2 H), 7,29 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 5,72 (s, 1 H), 5,16 (t, J = 3,3 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 4,86 (m, 1 H), 4,72 (t, J = 3,0 Hz, 2 H), 4,53 (ancha s, 2 H), 3,58 (t, J = 2,3 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

20 Ejemplo 3-48

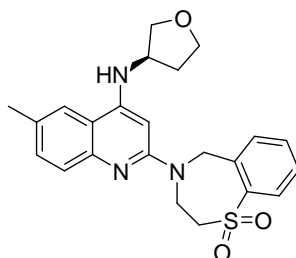
N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloroquinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la 3-(aminometil)oxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,96 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,89 (m, J = 5,5 Hz, 2 H), 7,63 (m, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,44 (m, J = 7,6 Hz, 3 H), 7,12 - 7,08 (m, J = 4,1 Hz, 1 H), 6,58 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,48 - 4,39 (m, J = 9,0 Hz, 6 H), 3,65 - 3,58 (m, J = 6,1 Hz, 4 H).

30 Ejemplo 3-49

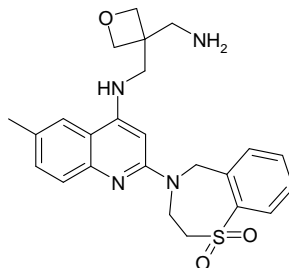
2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[(3R)-tetrahidrofuran-3-il]quinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la (3R)-tetrahidrofurano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 424, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,89 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 7,83 (s, 1 H), 7,65 (t, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,24 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,56 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,40 (ancha s, 2 H), 4,02 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 3,88 (m, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,80 (m, J = 5,4 Hz, 1 H), 3,64 (d, J = 4,5 Hz, 3 H), 2,30 (t, J = 3,7 Hz, 4 H).

Ejemplo 3-50

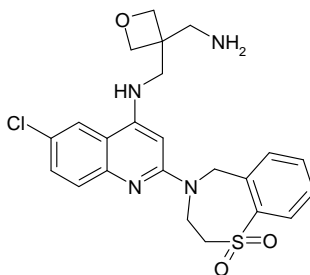
10 N-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la oxetano-3,3-diildimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 453, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,04 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,67 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,52 (t, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,63 (s, 4 H), 4,55 (ancha s, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,67 (t, J = 2,4 Hz, 2 H), 3,45 (ancha s, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

20 Ejemplo 3-51

N-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)-6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina

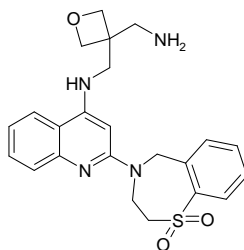


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4,6-tricloroquinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la oxetano-3,3-diildimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 473, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,00 (m, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,89 (t, J = 2,9 Hz, 2 H), 7,63 (m, J = 4,1, 1 H), 7,45 (m, J = 6,5 Hz, 2 H), 7,37 (m, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,21 (d, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,56 (m, J = 4,6 Hz, 6 H), 3,67 (s, 2 H), 3,58 (t, J = 2,4 Hz, 2 H), 3,15 (s, 2 H).

30

Ejemplo 3-52

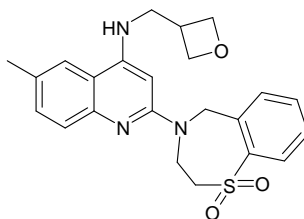
N-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloroquinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la oxetano-3,3-diildimetano-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,32 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 8,11 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 8,04 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,77 (m, J = 8,3 Hz, 2 H), 7,63 (t, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 3,8 Hz, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 4,65 (m, J = 5,5 Hz, 6 H), 4,01 (s, 2 H), 3,83 (t, J = 2,4 Hz, 2 H), 3,51 (s, 2 H).

Ejemplo 3-53

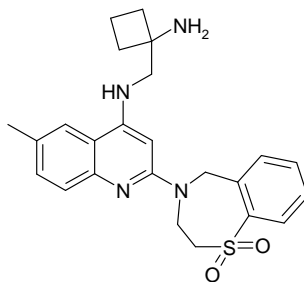
2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(oxetan-3-ilmetil)quinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 1-(oxetan-3-il)metanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 424, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,93 (d, 1 H), 7,89 - 7,87 (t, 1 H), 7,69 - 7,65 (m, 2 H), 7,50 - 7,46 (t, 1 H), 7,31 (d, 1 H), 7,24 - 7,21 (m, 1 H), 6,79 - 6,76 (t, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,74 - 4,70 (m, 2 H), 4,37 (t, 4 H), 3,61 (t, 4 H), 3,28 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H)

Ejemplo 3-54

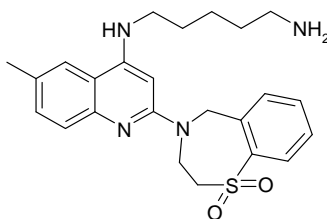
N-[(1-aminociclobutil)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 1-(aminometil)ciclobutanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 437, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,97 (m, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,61 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,45 (m, J = 3,0 Hz, 2 H), 7,30 (m, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,53 (ancha s, 2 H), 3,59 (t, J = 2,3 Hz, 2 H), 3,46 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,28 - 2,22 (m, J = 6,3 Hz, 2 H), 2,12 - 2,03 (m, J = 9,2 Hz, 2 H), 1,97 - 1,82 (m, J = 14,7 Hz, 2 H).

Ejemplo 3-55

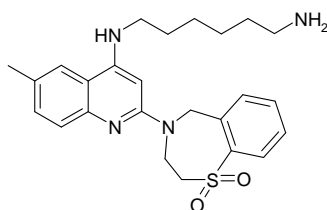
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pentano-1,5-diamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la pentano-1,5-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 6,8 Hz 1 H), 7,42 (m, 2 H), 7,30 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,21 (m, 2 H), 5,81 (s, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 4,61 (m, 2 H), 3,49 (ancha s, 2 H), 3,19 (m, 2 H), 2,71 (d, J = 6,40 Hz, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 1,61 (s, 2 H), 1,49 (m, 4 H).

10 Ejemplo 3-56

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]hexano-1,6-diamina

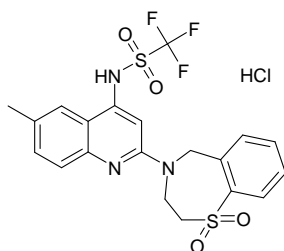


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la hexano-1,6-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 453, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,07 (dd, J = 1,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,57 (dd, J = 7,20, 1,6 Hz, 2 H), 5,91 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,52 (ancha s, 2 H), 3,75 (d, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,31 (d, J = 1,60 Hz, 2 H), 2,94 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,72 (m, 4 H), 1,50 (m, 4 H).

20

Ejemplo 3-57

clorhidrato de la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-1,1,1-trifluorometanosulfonamida

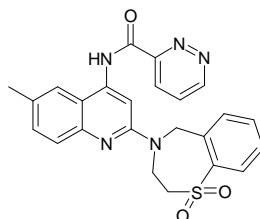


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 1,1,1-trifluorometanosulfonamida. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 486, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO- d₆) δ ppm 7,99 - 7,92 (m, 2 H), 7,85 - 7,80 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,78 - 7,73 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,72 - 7,65 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,62 - 7,51 (m, 2 H), 7,13 (s, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 4,60 - 4,40 (m, 2 H), 3,98 - 3,91 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H).

30

Ejemplo 3-58

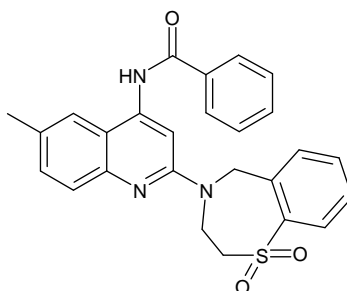
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piridazina-3-carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la piridazina-3-carboxamida. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 460, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,52 - 9,48 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,62- 8,58 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,10 - 8,02 (m, 3 H), 7,94 (s, 1 H), 7,88 - 7,82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,75 - 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,60 - 7,52 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 4,80 - 4,55 (m, 2 H), 3,83 - 3,78 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 2,56 (s, 3 H).

Ejemplo 3-59

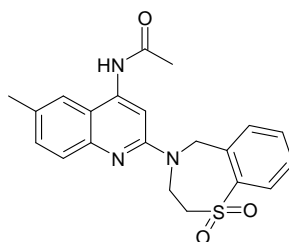
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]benzamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la benzamida. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 458, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,64 (s, 1 H), 8,09 - 8,04 (m, 5 H), 7,89 - 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,75 - 7,67 (m, 3 H), 7,62 - 7,55 (m, 3 H), 5,34 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,53 (s, 3 H).

Ejemplo 3-60

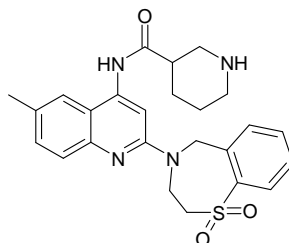
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la acetamida. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 396, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,53 (s, 1 H), 8,10 - 8,06 (m, 2 H), 7,97 - 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,82 - 7,80 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,58 - 7,54 (m, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 3,77 - 3,71 (m, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

Ejemplo 3-61

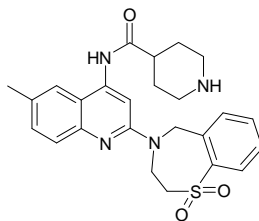
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piperidina-3-carboxamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 4,6-dibromoquinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la piperidina-3-carboxamida. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 465, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,47 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,07 - 8,05 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,98 - 7,96 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,83 - 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,70 - 7,64 (m, 2 H), 7,58 - 7,54 (m, 1 H), 5,29 (s, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,55 - 3,52 (m, 2 H), 3,43 - 3,34 (m, 3 H), 3,22 - 3,15 (m, 1 H), 2,52 (s, 3 H), 2,29 - 2,27 (m, 1 H), 2,06 - 2,02 (m, 1 H), 1,97 - 1,89 (m, 2 H).

Ejemplo 3-62

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piperidina-4-carboxamida



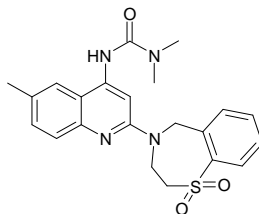
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la piperidina-4-carboxamida. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 465, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,50 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,01- 7,98 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,95 - 7,93 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,84 - 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,66 - 7,61 (m, 2 H), 7,52 - 7,51 (m, 1 H), 5,23 (s, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,57 - 3,54 (m, 2 H), 3,22 - 3,10 (m, 4 H), 2,50 (s, 3 H), 2,26 - 2,22 (m, 2 H), 2,14 - 2,08 (m, 2 H).

10

Ejemplo 3-63

3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-1,1-dimetilurea



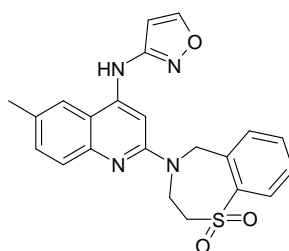
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 1,1-dimetilurea. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,68 (t, J = 3,6 Hz, 2 H), 7,42 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,23 - 7,20 (m, 2 H), 7,15 (s, 1 H), 5,00 (s, 2 H), 4,45 (ancha s, 2 H), 3,42 (s, 2 H), 3,02 (s, 6 H), 2,30 (s, 3 H).

20

Ejemplo 3-64

2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(1,2-oxazol-3-il)quinolina-4-amina



25

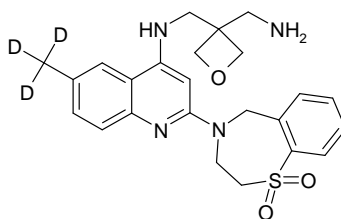
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 4,6-dibromoquinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la 1,2-oxazol-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 421, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,72 (s, 1 H), 8,20 (s, 2 H), 8,14 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,63 - 7,68 (m, 2 H), 7,56 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 2,54 (s, 3 H).

30

Ejemplo 3-65

N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-trideuteriometil-quinolina-4-amina

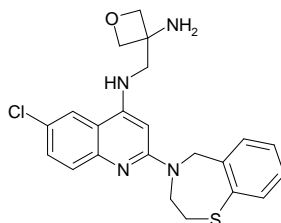
35



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-trideuteriometilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloro-6-trideuteriometilquinolina y la 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzo-tiazepina) y la oxetano-3,3-diildimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 456, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,04 (d, 1 H), 7,68 (d, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,36 (t, 1 H), 7,29 (s, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 7,08 (s, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,57 (s, 6 H), 3,67 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,34 (s, 2 H).

Ejemplo 4-1

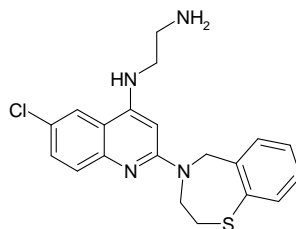
N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina (obtenida de modo similar a la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 1-1) y la 3-aminometil-oxetan-3-ilamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 410, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,94 (s, 1 H), 7,93 - 7,70 (m, 1 H), 7,50 - 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,40 - 7,37 (m, 1 H), 7,26 - 7,22 (m, 1 H), 7,15 - 7,11 (m, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,63 - 4,61 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,58 - 4,57 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 2,99 - 2,97 (t, J = 4,8 Hz, 2 H).

Ejemplo 4-2

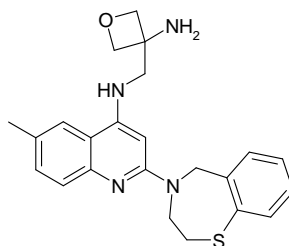
N-[6-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4-1 en el esquema 5 empleando la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina (obtenida de modo similar a la del ejemplo 4-1) y la etano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 385, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,901 (s, 1 H), 7,70 - 7,60 (m, 1 H), 7,55 - 7,42 (m, 2 H), 7,378 - 3,350 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,28 - 7,16 (m, 1 H), 7,14 - 7,12 (m, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 3,43 - 3,39 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,99 - 2,95 (m, 4 H).

Ejemplo 4-3

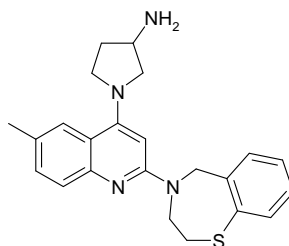
N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4-1 en el esquema 5 empleando la 4-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenida de modo similar a la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 1-1) y la 3-aminometil-oxetan-3-ilamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 407, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,74 - 7,67 (t, 2 H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,32 (t, 1 H), 7,26 (t, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 4,77 - 4,70 (m, 4 H), 4,35 (s, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,16 (t, J = 9,6 Hz, 2 H), 2,49 (s, 3 H).

Ejemplo 4-4

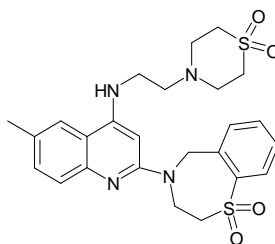
- 10 1-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]pirrolidina-3-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 4-1 en el esquema 5 empleando la 4-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenida de modo similar a la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 1-1) y la pirrolidina-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 391, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,07 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,67 - 7,57 (m, 3 H), 7,38 - 7,30 (m, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,45 - 4,35 (m, 2 H), 4,30 - 4,25 (m, 1 H), 4,20 - 4,11 (m, 2 H), 4,05 - 3,91 (m, 2 H), 3,23 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,51 - 2,50 (m, 1 H), 2,53 (s, 3 H), 2,40 - 2,30 (m, 1 H).

Ejemplo 5-1

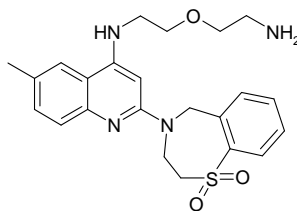
- 20 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N-[2-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etil]-6-metilquinolina-4-amina



- 25 A una solución del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (150 mg, 0,40 mmoles, obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) en 1,4-dioxano (4 ml) se le añaden el tris(dibencilideno-acetona)dipaladio (0) (40 mg, 0,04 mmoles), 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno (25 mg, 0,04 mmoles), el tert-butóxido sódico (77 mg, 0,80 mmoles) y la 2-(1,1-dioxidotio-morfolin-4-il)etanamina (107 mg, 0,60 mmoles). Se somete a vacío la mezcla resultante, se rellena con nitrógeno, se sella y se calienta a 120°C durante una noche. Después de enfriarse la mezcla a temperatura ambiente, se filtra y se lava con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se concentran con vacío, se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol al 2% en diclorometano), obteniéndose 67 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligero (el rendimiento es del 40%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 515, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) 8,05 (d, J = 7,6Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,53 - 7,48 (m, 2 H), 7,37 - 7,28 (m, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 4,6 (ancha s, 1 H), 3,56 (m, 1 H), 3,33 (m, 2 H), 3,14 (m, 8 H), 2,99 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,0 (d, J = 4,5 Hz, 2 H).

Ejemplo 5-2

- N-[2-(2-aminoetoxi)etil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina

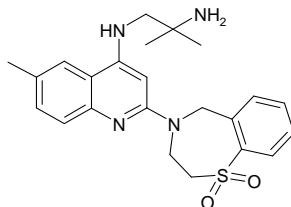


- 40 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y

la 2,2'-oxidietanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 441, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,08 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,70 - 7,67 (m, 2 H), 7,59 - 7,55 (m, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 3,81 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,72 - 3,68 (m, 6 H), 3,13 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

5 Ejemplo 5-3

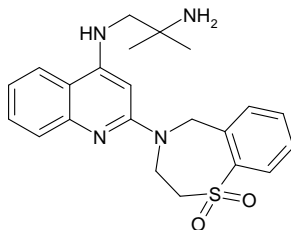
N~1~-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metilpropano-1,2-diamina



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 2-metilpropano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,97 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,60 (t, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,48 - 7,38 (m, 2 H), 7,29 - 7,27 (m, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,15 (ancha s, 2 H), 3,57 (ancha s, 2 H), 3,26 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,34 - 1,20 (m, 6 H).

15 Ejemplo 5-4

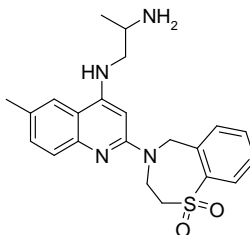
N~1~-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-2-metilpropano-1,2-diamina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloroquinolina 2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina) y la 2-metilpropano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,02 - 7,93 (m, 1 H), 7,87 (s, 2 H), 7,64 - 7,57 (m, 1 H), 7,56 - 7,48 (m, 1 H), 7,42 (s, 2 H), 7,19 - 7,09 (m, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,23 - 5,07 (m, 2 H), 3,63 - 3,51 (m, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 3,28 (s, 2 H), 1,26 (s, 6 H).

Ejemplo 5-5

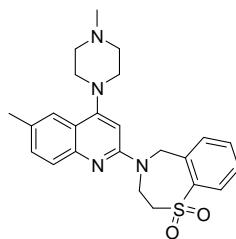
N~1~-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]propano-1,2-diamina



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la propano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,91 (dd, J = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 1,26 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,38 - 7,31 (m, 1 H), 7,28 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,13 (ancha s, 2 H), 3,56 (t, J = 4,67 Hz, 2 H), 3,52 - 3,41 (m, 4 H), 3,37 (s, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 1,38 (d, J = 6,06 Hz, 3 H).

Ejemplo 5-6

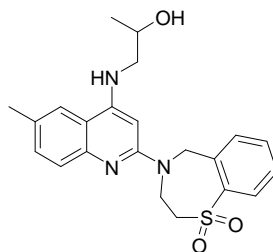
1,1-dióxido de la 4-[6-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 1-metilpiperazina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 437, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,90 (dd, J = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,60 - 7,45 (m, 3 H), 7,34 (td, J = 7,64, 1,14 Hz, 1 H), 7,28 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 3,61 - 3,50 (m, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,17 (ancha s, 4 H), 2,80 (ancha s, 4 H), 2,46 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H).

10 Ejemplo 5-7

1-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-2-ol

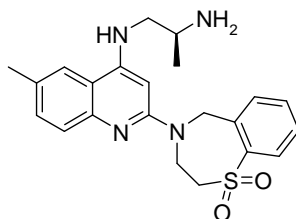


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 1-1) y el 1-aminopropan-2-ol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 412, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 (dd, J = 7,71, 1,14 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,64 (td, J = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,50 - 7,41 (m, 1 H), 7,37 (dd, J = 8,59, 1,52 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,08 (dd, J = 11,49, 6,44 Hz, 1 H), 3,62 (t, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,44 - 3,35 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 1,33 (d, J = 6,06 Hz, 3 H).

20

Ejemplo 5-8

(2S)-N-1-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]propano-1,2-diamina

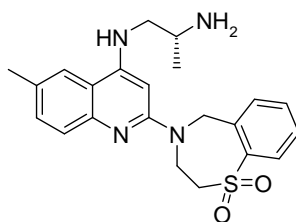


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la (2S)-propano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,86 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,67 - 7,60 (m, 1 H), 7,49 (t, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,28 - 7,19 (m, 2 H), 6,07 - 5,83 (m, 1 H), 5,02 (ancha s, 2 H), 3,62 (s, 1 H), 3,56 - 3,46 (m, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,28 - 3,11 (m, 4 H), 2,36 (s, 3 H), 0,92 - 0,80 (m, 2 H).

30

Ejemplo 5-9

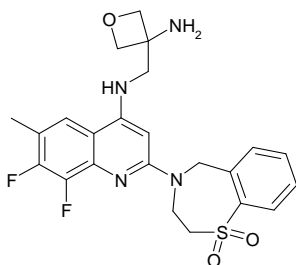
(2R)-N-1-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]propano-1,2-diamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la (2R)-propano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,97 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,70 - 7,55 (m, 2 H), 7,46 - 7,37 (m, 2 H), 7,33 - 7,22 (m, 2 H), 6,10 - 5,99 (m, 1 H), 5,13 (ancha s, 2 H), 3,65 - 3,52 (m, 3 H), 3,37 (m, 2 H), 3,31 - 3,20 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 1,32 - 1,22 (m, 2 H).

Ejemplo 5-10

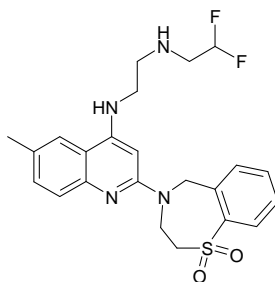
10 N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-7,8-difluor-6-metil-quinolina-4-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metil-7,8-difluorquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 4-cloro-6-metil-7,8-dicloroquinolina, la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina) y la 3-(aminometil)oxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 475, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,04 (ancha s, 1 H), 7,88 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,62 (t, J = 6,82 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,18 (ancha s, 1 H), 6,31 (ancha s, 1 H), 5,16 (ancha s, 1 H), 4,60 (d, J = 8,34 Hz, 2 H), 4,05 - 3,97 (m, 2 H), 3,82 (ancha s, 2 H), 3,62 (ancha s, 2 H), 3,17 (m, 2 H), 2,33 (s, 1 H), 1,28 - 1,13 (m, 3 H).

Ejemplo 5-11

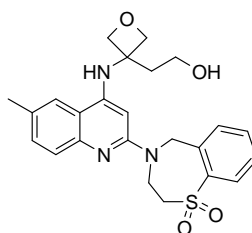
N-(2,2-difluoretil)-N'-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la N-(2,2-difluoretil)etano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 461, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,97 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 7,60 (td, J = 7,45, 1,26 Hz, 2 H), 7,46 - 7,38 (m, 2 H), 7,28 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,13(s, 2 H), 3,58 (t, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,46 (t, J = 6,19 Hz, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 3,10 - 2,97 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H).

Ejemplo 5-12

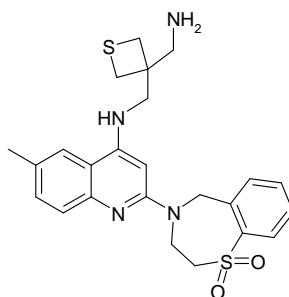
35 3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]oxetan-3-etanol



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 5-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el 3-aminooxetan-3-etanol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 454, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,97 (d, 1 H), 7,89 (d, 1 H), 7,64 (t, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,49 - 7,42 (m, 2 H), 7,35 - 7,32 (m, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,50 (d, 2 H), 4,41 (ancha s, 2 H), 4,39 (d, 4 H), 3,66 (d, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 2,27 (t, 2 H).

Ejemplo 6-1

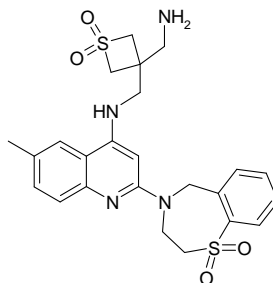
- 10 N-[[3-(aminometil)tietan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



- 15 Se somete a vacío un matraz que contiene el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (250 mg, 0,67 mmoles), la tietano-3,3-diil-dimetanamina (266 mg, 2,01 mmoles), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (61,8 mg, 0,067 mmoles), el 2,2'-bis-(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (42 mg, 0,067 mmoles), el tert-butóxido sódico (160 mg, 1,66 mmoles) y tolueno (15 ml) y se rellena con nitrógeno (del balón). Después de agitar a 110°C durante una noche se diluye la mezcla resultante con agua (15 ml) y se extrae con acetato de etilo (15 ml x 4). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash y HPLC preparativa, obteniéndose 63 mg del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 20%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 469, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,96 - 7,94 (m, 1 H), 7,68 - 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, 2 H), 7,31 - 7,27 (m, 1 H), 7,22 - 7,21 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 3,55 - 3,49 (m, 4 H), 3,11 (s, 2 H), 3,06 - 3,03 (d, J = 9,6 Hz, 2 H), 2,94 - 2,91 (d, J = 9,6 Hz, 2 H), 2,31 (s, 3 H).

25 Ejemplo 6-2

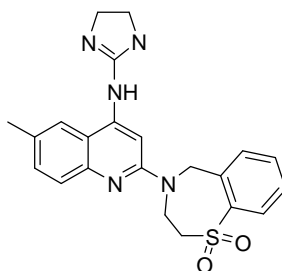
- N-[[3-(aminometil)-1,1-dioxidotietan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la (1,1-dioxidotietano-3,3-diil)dimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 501, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃Cl) δ ppm 7,958 - 7,939 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,651 - 7,633 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,482 - 7,415 (m, 2 H), 7,308 - 7,270 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,235 - 7,215 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,134 (s, 1 H), 6,646 (s, 1 H), 5,065 (s, 2 H), 4,701 - 1,250 (ancha s, 2 H), 3,924 - 3,890 (m, 4 H), 3,659 - 3,646 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,491 (s, 2 H), 3,320 (s, 2 H), 2,323 (s, 3 H).

Ejemplo 7

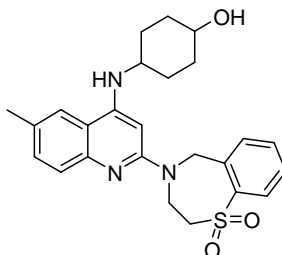
- N-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



5 En un vial de microondas de 5 ml de capacidad se calienta con agitación por irradiación de microondas a 120°C durante 2 horas una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (150 mg, 0,40 mmoles, obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) la sal de yoduro de hidrógeno de la 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-amina (110 mg, 0,515 mmoles), el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (25 mg, 0,043 mmoles), el tris(dibencilideno-acetona)dipaladio(0) (35 mg, 0,038 mmoles), carbonato de cesio (525 mg, 1,6 mmoles) y 1,4-dioxano (3 ml). Se filtra la mezcla resultante y se lava con acetato de etilo. Se lava el líquido filtrado con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el producto en forma de sólido. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 422, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,68 - 7,59 (m, 2 H), 7,56 (s, 1 H), 7,50 - 7,41 (m, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 5,23 (ancha s, 2 H), 4,62 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,61 (t, J = 4,93 Hz, 2 H), 2,68 (s, 4 H), 2,45 (s, 2 H).

Ejemplo 8-1

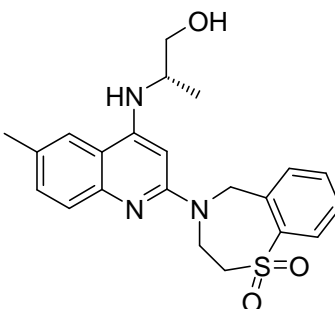
15 trans-4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]ciclohexanol



20 En un vial de microondas de 5 ml de capacidad, se calienta con agitación por irradiación de microondas a 120°C durante 2 horas una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (140 mg, 0,38 mmoles, obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) el trans-4-aminociclohexanol (45 mg, 0,39 mmoles), el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (35 mg, 0,038 mmoles), el 2-diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenilo (15 mg, 0,038 mmoles), el tert-butóxido sódico (38 mg, 0,39 mmoles) y 1,4-dioxano (2 ml). Se filtra la mezcla y se lava con acetato de etilo. Se lava el líquido filtrado con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el producto en forma de sólido. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 452, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 - 7,83 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,64 - 7,44 (m, 2 H), 7,29 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,22 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,09 (ancha s, 2 H), 4,68 (d, J = 4,29 Hz, 1 H), 3,62 (ancha s, 3 H), 3,49 (d, J = 4,55 Hz, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,03 - 1,83 (m, 4 H), 1,63 - 1,45 (m, 2 H), 1,35 (ancha s, 2 H), 1,24 (ancha s, 1 H), 1,18 (ancha s, 1 H).

Ejemplo 8-2

30 (2S)-2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-1-ol

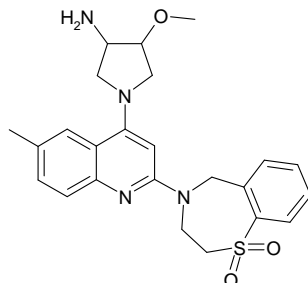


35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 8-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el (2S)-2-aminopropan-1-ol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 412, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,89 (t, J = 6,32

Hz, 2 H), 7,75 (s, 1 H), 7,64 (t, J = 7,20 Hz, 1 H), 7,55 - 7,43 (m, 1 H), 7,38 - 7,27 (m, 1 H), 7,27 - 7,14 (m, 1 H), 6,16 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,07 (ancha s, 2 H), 4,85 (ancha s, 1 H), 4,42 (ancha s, 1 H), 3,85 (dt, J = 12,82, 6,35 Hz, 1 H), 3,70 - 3,47 (m, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 1,23 (d, J = 6,32 Hz, 3 H).

5 Ejemplo 8-3

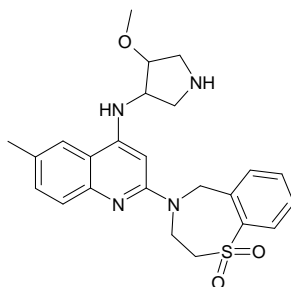
trans-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-4-metoxipirrolidina-3-amina



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 8-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la trans-4-metoxi-3-metilpirrolidina-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 453, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,00 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,89 - 7,78 (m, 2 H), 7,63 (td, J = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,47 (td, J = 7,71, 1,01 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,59, 1,52 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 4,53 (ancha s, 2 H), 4,12 (dd, J = 11,12, 5,05 Hz, 1 H), 3,99 - 3,81 (m, 2 H), 3,73 (ancha s, 1 H), 3,67 - 3,56 (m, 2 H), 3,55 - 3,41 (m, 5 H), 2,43 (s, 3 H).

Ejemplo 8-4

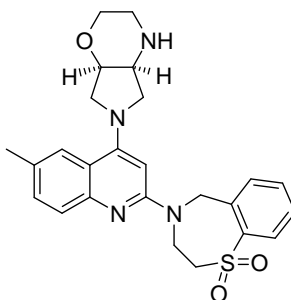
2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N-[trans-4-metoxipirrolidin-3-il]-6-metilquinolina-4-amina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 8-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la trans-4-metoxi-3-metilpirrolidina-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 453, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,14 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,79 - 7,73 (m, 2 H), 7,69 - 7,63 (m, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 5,36 (q, J = 16,67 Hz, 2 H), 4,60 (ancha s, 2 H), 4,28 (ancha s, 1 H), 3,93 (dd, J = 12,63, 6,82 Hz, 1 H), 3,82 (t, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,75 - 3,68 (m, 1 H), 3,68 - 3,59 (m, 2 H), 3,56 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H).

Ejemplo 8-5

30 1,1-dióxido de la 4-{4-[(4aS,7aR)-hexahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-il]-6-metilquinolin-2-il}-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

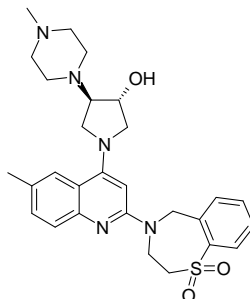


35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 8-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la (4aS,7aR)-octahidropirrolo[3,4-b][1,4]oxazina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 465, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,63 (td, J = 7,52, 1,39 Hz, 1 H), 7,50 - 7,41

(m, 2 H), 7,28 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,51 (m, 2 H), 4,02 - 4,15 (m, 3 H), 3,86 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 3,68 - 3,47 (m, 6 H), 3,238 (m, 1 H), 2,72 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H).

Ejemplo 8-6

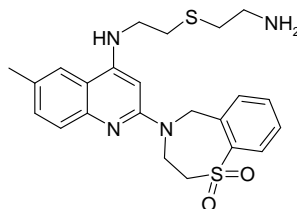
5 (3R,4R)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-4-(4-metilpiperazin-1-il)-pirrolidin-3-ol



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 8-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el (3R,4R)-4-(4-metilpiperazin-1-il)pirrolidin-3-ol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 522, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 - 7,86 (m, 1 H), 7,84 - 7,75 (m, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,64 - 7,52 (m, 1 H), 7,47 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,43 - 7,32 (m, 1 H), 7,27 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,27 - 6,09 (m, 1 H), 5,10 (ancha s, 2 H), 4,50 (ancha s, 1 H), 4,43 - 4,33 (m, 1 H), 3,81 - 3,62 (m, 2 H), 3,56 (dd, J = 9,85, 4,55 Hz, 3 H), 3,45 - 3,35 (m, 1 H), 3,02 - 2,92 (m, 1 H), 2,84 (ancha s, 2 H), 2,76 - 2,62 (m, 3 H), 2,57 (ancha s, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H).

Ejemplo 8-7

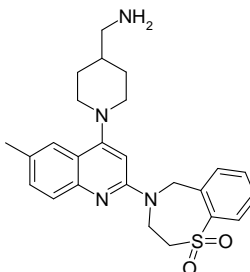
N-{2-[(2-aminoetil)sulfanil]etil}-2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 8-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 2,2'-sulfanodiidietanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 457, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,00 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,65 (td, J = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,51 - 7,39 (m, 2 H), 7,29 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 3,65 - 3,50 (m, 4 H), 2,92 - 2,79 (m, 4 H), 2,78 - 2,68 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 9-1

1-{1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piperidin-4-il}metanamina

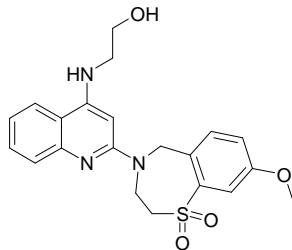


30 En un vial de microondas de 2-5 ml capacidad se calienta por irradiación de microondas a 160°C durante 1 hora una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (75 mg, 0,20 mmoles, obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la piperidin-4-il-metilamina (3 ml). Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se concentra con vacío para eliminar el disolvente. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el producto en forma de sólido. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 451, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,96 - 7,81 (m, 2 H), 7,66 (td, J = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,53 - 7,39 (m, 3 H), 7,28 (dd, J = 8,72, 1,89 Hz, 1 H),

6,58 (s, 1 H), 5,13 (ancha s, 2 H), 4,42 (ancha s, 2 H), 3,65 (t, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,42 (d, J = 11,62 Hz, 2 H), 2,72 (t, J = 10,99 Hz, 2 H), 2,41 - 2,27 (m, 3 H), 1,95 - 1,74 (m, 2 H), 1,61 - 1,33 (m, 5 H).

Ejemplo 9-2

5 2-[[2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]amino]etanol

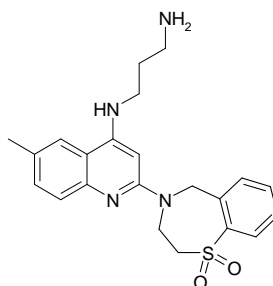


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloroquinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y el 2-aminoetanol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 414, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,82 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,76 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 2,78 Hz, 2 H), 7,51 - 7,41 (m, 1 H), 7,22 - 7,09 (m, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,62 (ancha s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,91 - 3,80 (m, 2 H), 3,61 (ancha s, 2 H), 3,52 (t, J = 5,81 Hz, 2 H).

15

Ejemplo 9-3

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina

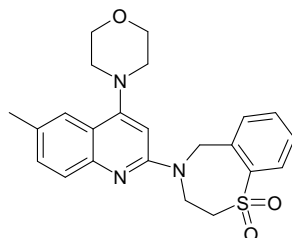


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,96 (dd, J = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,64 - 7,54 (m, 2 H), 7,47 - 7,35 (m, 2 H), 7,26 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,56 (t, J = 4,93 Hz, 2 H), 3,39 (t, J = 6,82 Hz, 2 H), 2,82 (t, J = 6,95 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 1,89 (t, J = 6,95 Hz, 2 H).

25

Ejemplo 9-4

1,1-dióxido de la 4-[6-metil-4-(morfolin-4-il)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



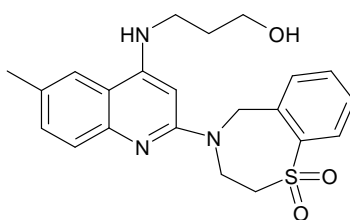
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la morfolina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 424, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,62 - 7,53 (m, 4 H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,42 (s, 1 H), 5,51 (s, 2 H), 4,60 (ancha s, 2 H), 4,00 (t, J = 4,4 Hz, 4 H), 3,59 (s, 2 H), 3,10 (m, 4 H), 2,44 (s, 3 H).

35

Ejemplo 9-5

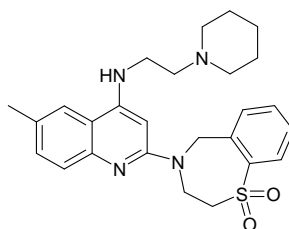
3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propano-1-ol



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el 3-propan-1-ol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 412, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,02 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,71 (m, 1 H), 7,53 - 7,49 (m, 2 H), 7,38 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,26 (m, 2 H), 5,31 (s, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,60 (ancha s, 2 H), 3,92 (t, J = 4,2 Hz, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,44 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,00 (m, 2 H).

10 Ejemplo 9-6

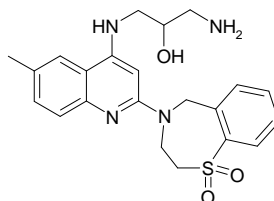
2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(piperidin-1-il)etil]quinolina-4-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 2-(piperidin-1-il)etanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 465, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,67 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,51 (m, 2 H), 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 5,74 (m, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,6 (ancha s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,28 (m, 2 H), 2,75 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 2,46 (m, 7 H), 1,62 (m, 4 H), 1,52 (m, 2 H).

20 Ejemplo 9-7

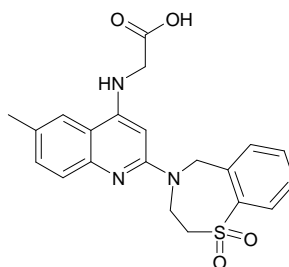
1-amino-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-2-ol



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el 1,3-diaminopropan-2-ol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 427, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,97 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,62 (t, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,44 (t, J = 3,8 Hz, 2 H), 7,30 - 7,27 (m, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,53 (ancha s, 2 H), 3,97 - 3,91 (m, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,58 (t, J = 2,4 Hz, 2 H), 3,66 - 3,41 (m, J = 3,3 Hz, 2 H), 2,90 (dd, J = 4,2, 0,90 Hz, 1 H), 2,77 (dd, J = 5,2, 0,9 Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H).

30 Ejemplo 9-8

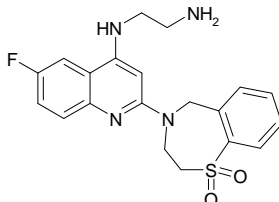
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]glicina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la glicina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 412, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,01 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,68 (t, J = 2,9 Hz, 2 H), 7,54 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,48 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,40 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 5,73 (s, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,36 (ancha s, 2 H), 3,3 (s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 2,41 (s, 3 H).

Ejemplo 9-9

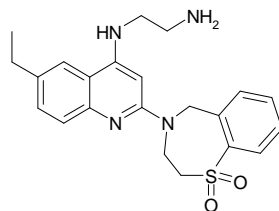
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-fluorquinolin-4-il]etano-1,2-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-fluorquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloro-6-fluorquinolina, la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la etano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 401, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,58 (dd, J = 2,8, 10,8 Hz, 1 H), 7,52 (dd, J = 6,4, 8,8 Hz, 1 H), 7,45 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,22 (td, J = 2,8, 8,8 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,55 (ancha s, 2 H), 3,63 - 3,57 (m, 2 H), 3,43 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,97 (t, J = 6,4 Hz, 2 H).

Ejemplo 9-10

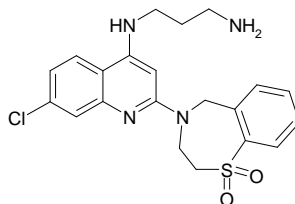
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-etilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 4-cloro-6-etilquinolina, la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la etano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,62 (m, 2 H), 7,44 (t, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,32 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,53 (ancha s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 3,44 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,97 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,72 (q, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,27 (t, J = 7,6 Hz, 3 H).

Ejemplo 9-11

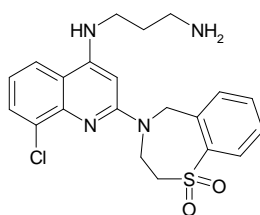
N-[7-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,7-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4,7-tricloro-quinolina, la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 431, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,10 - 8,05 (m, 2 H), 7,91 - 7,82 (m, 2 H), 7,80 - 7,69 (m, 1 H), 7,61 - 7,50 (m, 1 H), 7,43 - 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,5 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,59 - 3,56 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,10 - 3,06 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,70 - 2,10 (t, J = 7,2 Hz, 2 H).

Ejemplo 9-12

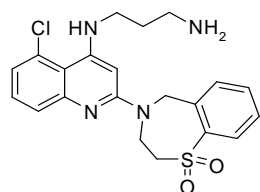
N-[8-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,8-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4,8-tricloro-quinolina, la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 431, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,08 - 8,05 (m, 2 H), 7,94 - 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,85 - 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,71 - 7,70 (m, 1 H), 7,57 - 7,56 (m, 1 H), 7,41 - 7,38 (m, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,60 - 3,56 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,09 - 3,05 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,11 - 2,07 (m, 2 H).

Ejemplo 9-13

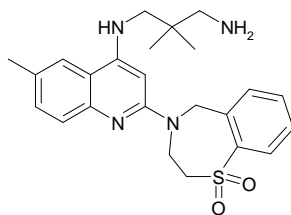
N-[5-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,5-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4,5-tricloro-quinolina, la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 431, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,08 - 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,94 - 7,92 (m, 2 H), 7,41 - 7,26 (m, 5 H), 5,99 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,63-3,61 (m, 2 H), 3,15 - 3,11 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,16 - 2,13 (m, 2 H).

Ejemplo 9-14

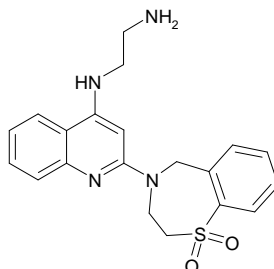
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2,2-dimetilpropano-1,3-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 2,2-dimetilpropano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,07 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,73 - 7,70 (m, 2 H), 7,61 - 7,57 (m, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 3,73 (s, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 2,99 (s, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 1,10 (s, 6 H).

Ejemplo 9-15

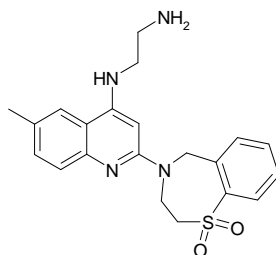
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloroquinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la etano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 383, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,87 (m, 1 H), 7,81 (d, J = 7,83 Hz, 2 H), 7,55 (m, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,33 (m, 2 H), 7,04 (m, 1 H), 5,94 (m, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 3,57 (t, J = 4,55 Hz, 2 H), 3,43 (t, J = 6,32 Hz, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 2,97 (t, J = 6,44 Hz, 2 H).

Ejemplo 9-16

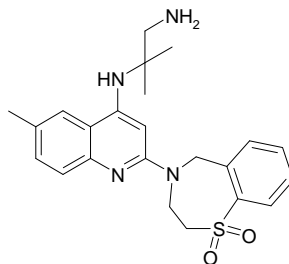
- 10 N⁻[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la etano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 397, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,86 (m, 2 H), 7,65 - 7,50 (m, 2 H), 7,42 - 7,30 (m, 2 H), 7,28 - 7,16 (m, 1 H), 6,10 - 5,95 (m, 1 H), 5,09 (ancha s, 2 H), 3,64 - 3,42 (m, 2 H), 3,15 - 2,98 (m, 2 H), 2,84 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 1,20 (s, 2 H).

Ejemplo 9-17

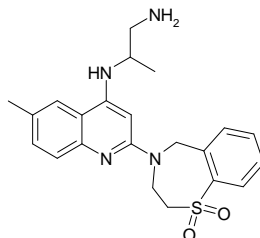
- 20 N⁻[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metilpropano-1,2-diamina



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 2-metilpropano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,61 (td, J = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,47 - 7,42 (m, 2 H), 7,29 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 3,58 (t, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 3,27 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,27 (s, 6 H).

Ejemplo 9-18

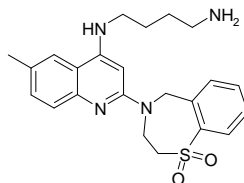
- 30 N⁻[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]propano-1,2-diamina



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la propano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,97 (dd, J = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,69 - 7,56 (m, 2 H), 7,46 - 7,38 (m, 2 H), 7,28 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 6,11 - 5,96 (m, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 3,66 - 3,49 (m, 2 H), 3,30 - 3,20 (m, 3 H), 2,47 - 2,39 (m, 3 H), 2,24 - 2,19 (m, 2 H), 1,32 - 1,22 (m, 3 H).

Ejemplo 9-19

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]butano-1,4-diamina



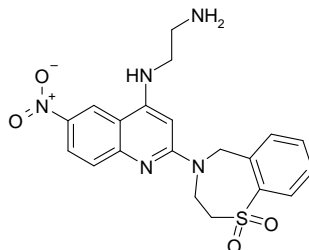
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la butano-1,4-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,01 - 7,95 (m, 1 H), 7,92 - 7,86 (m, 1 H), 7,83 - 7,76 (m, 1 H), 7,69 - 7,61 (m, 1 H), 7,61 - 7,54 (m, 1 H), 7,50 - 7,42 (m, 1 H), 7,39 - 7,31 (m, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,20 (ancha s, 2 H), 3,63 (ancha s, 2 H), 3,47 (ancha s, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 2,27 - 2,24 (m, 4 H), 1,86 (d, J = 3,28 Hz, 2 H).

10

Ejemplo 9-20

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-nitroquinolin-4-il]etano-1,2-diamina



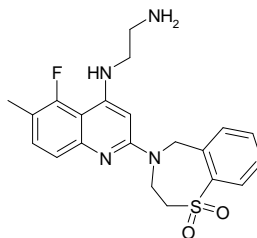
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-nitroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloro-6-nitroquinolina, la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la etano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 428, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,07 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 8,13 (dd, J = 9,35, 2,53 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,91 (dd, J = 7,71, 1,14 Hz, 1 H), 7,69 (t, J = 7,20 Hz, 1 H), 7,56 - 7,41 (m, 2 H), 6,09 (s, 1 H), 5,15 (ancha s, 2 H), 3,64 (ancha s, 2 H), 3,34 (ancha s, 4 H), 2,79 (t, J = 6,44 Hz, 2 H).

20

Ejemplo 9-21

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-5-fluor-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina



25

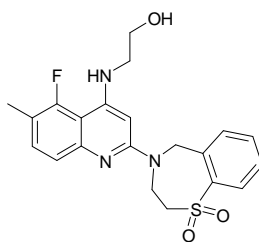
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-5-fluor-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloro-5-fluor-6-metilquinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la etano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 415, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 - 7,83 (m, 2 H), 7,71 - 7,60 (m, 1 H), 7,53 - 7,43 (m, 1 H), 7,32 - 7,22 (m, 1 H), 7,21 - 7,11 (m, 1 H), 6,80 - 6,66 (m, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,08 (ancha s, 2 H), 3,61 (t, J = 4,67 Hz, 2 H), 3,31 - 3,26 (m, 3 H), 2,87 (t, J = 6,19 Hz, 2 H), 2,22 (d, J = 2,53 Hz, 3 H).

30

35

Ejemplo 9-22

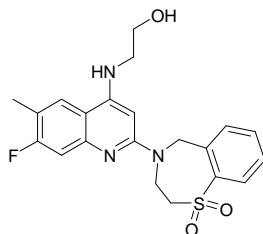
2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-5-fluor-6-metilquinolin-4-il]amino]etanol



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-5-fluor-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 9-21) y el aminoetanol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 416, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,94 - 7,84 (m, 2 H), 7,66 (td, J = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,49 (td, J = 7,71, 1,26 Hz, 1 H), 7,32 - 7,21 (m, 1 H), 7,21 - 7,11 (m, 1 H), 6,48 (dt, J = 16,93, 4,67 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,08 (ancha s, 2 H), 4,98 (t, J = 5,18 Hz, 1 H), 3,67 (q, J = 5,31 Hz, 2 H), 3,61 (t, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,43 (m, 2 H), 2,22 (d, J = 2,53 Hz, 3 H).

10 Ejemplo 9-23

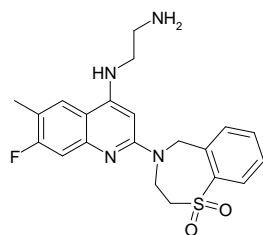
2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-7-fluor-6-metilquinolin-4-il]amino]etanol



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-7-fluor-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloro-7-fluor-6-metilquinolina, la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina) y el aminoetanol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 416, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,93 - 7,87 (m, 2 H), 7,84 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,65 (td, J = 7,52, 1,14 Hz, 1 H), 7,53 - 7,43 (m, 1 H), 7,05 (d, J = 11,87 Hz, 1 H), 6,71 (t, J = 5,56 Hz, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,07 (ancha s, 2 H), 4,83 (t, J = 5,56 Hz, 1 H), 3,67 - 3,55 (m, 4 H), 3,42 - 3,36 (m, 2 H), 2,27 (s, 3 H).

20 Ejemplo 9-24

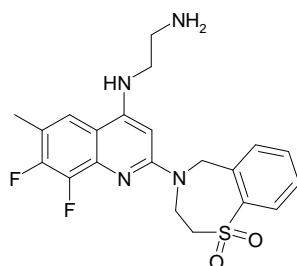
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-7-fluor-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-7-fluor-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloro-7-fluor-6-metilquinolina, la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la etano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 415, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,93 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 7,91 - 7,87 (m, 1 H), 7,82 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,66 (td, J = 7,52, 1,39 Hz, 1 H), 7,48 (td, J = 7,71, 1,01 Hz, 1 H), 7,09 - 7,03 (m, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,09 (ancha s, 2 H), 3,61 (m, 2 H), 3,45 - 3,31 (m, 4 H), 2,90 (t, J = 6,32 Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H).

30 Ejemplo 9-25

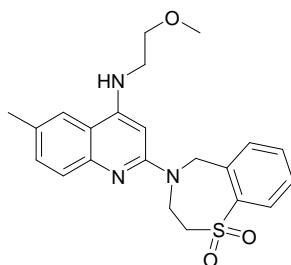
35 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-7,8-difluor-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-7,8-difluor-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloro-7,8-difluor-6-metilquinolina, la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina) y la etano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 433, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,25 (m, 1 H), 8,08 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,06 (ancha s, 2 H), 3,70 (m, 2 H), 3,49 - 3,30(m, 4 H), 3,01 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H).

10 Ejemplo 9-26

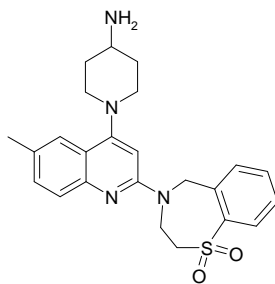
2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N-(2-metoxietil)-6-metilquinolina-4-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 2-metoxietanoamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 412, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,12 - 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,35 - 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,26 - 7,13 (m, 2 H), 7,11 - 7,05 (m, 2 H), 6,06 (s, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 4,78 - 4,62 (m, 6 H), 3,35 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H).

20 Ejemplo 9-27

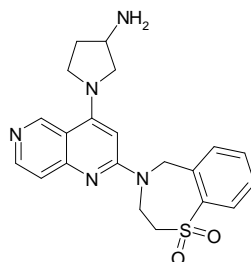
1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piperidina-4-amina



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la piperidina-4-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 437, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,10 - 8,08 (m, 1 H), 7,84 - 7,71 (m, 3 H), 7,62 - 7,59 (m, 3 H), 6,50 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,57 - 4,55 (m, 2 H), 3,96 - 3,86 (m, 2 H), 3,78 - 3,76 (m, 2 H), 3,48 - 3,45 (m, 1 H), 3,13 - 3,08 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 2,27 - 2,23 (m, 2 H), 2,02 - 1,92 (m, 2 H).

30 Ejemplo 9-28

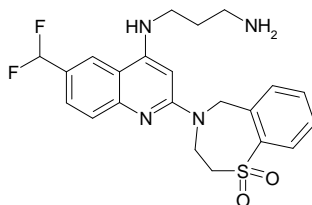
1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-1,6-naftiridin-4-il]pirrolidina-3-amina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-1,6-naftiridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina, la 2,4-dicloro-1,6-naftiridina) y la pirrolidina-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 410, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,26 (s, 1 H), 8,28 - 8,20 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,05 - 7,98 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,90 - 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,70 - 7,60 (m, 2 H), 7,50 - 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,70 - 4,50 (m, 2 H), 4,20 - 4,10 (m, 2 H), 4,10 - 4,00 (m, 1 H), 3,90 - 3,78 (m, 2 H), 3,60 - 3,52 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 2,60 - 2,48 (m, 1 H), 2,35 - 2,25 (m, 1 H).

Ejemplo 9-29

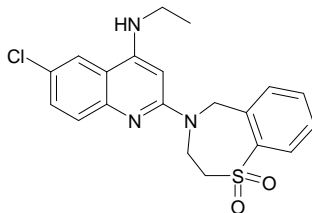
N-[6-(difluorometil)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-difluorometilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloro-6-difluorometilquinolina, la 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzo-tiazepina) y la propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 447, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,39 (s, 1 H), 8,12 - 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,95 - 7,85 (m, 3 H), 7,78 - 7,70 (t, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,65 - 7,58 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,03 - 6,72 (t, J = 54,4 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,60 - 4,49 (m, 2 H), 3,80 - 3,72 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,68 - 3,60 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,15 - 3,09 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,16 - 2,05 (m, 2 H).

Ejemplo 9-30

6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N-etilquinolina-4-amina

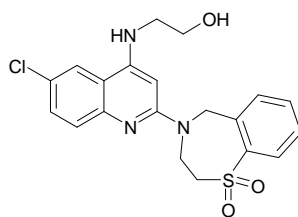


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4,6-tricloroquinolina y la 2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzotiazepina) y la etanoamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 402, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,07 (s, 1 H), 7,90 (t, J = 4,2 Hz, 2 H), 7,65 (t, J = 3,5 Hz, 1 H), 7,48 (t, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,38 (t, J = 3,8 Hz, 2 H), 6,03 (s, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,42 (ancha s, 2 H), 3,62 (t, J = 2,4 Hz, 2 H), 3,3 (m, 2 H), 1,24 (t, 3 H).

35

Ejemplo 9-31

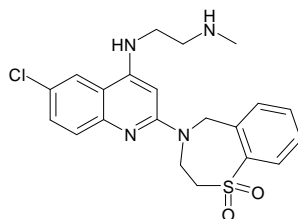
2-[[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]amino]etanol



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4,6-tricloroquinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y el aminoetanol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 418, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,06 (s, 1 H), 7,90 (t, J = 3,9 Hz, 2 H), 7,65 (t, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,49 (t, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,39 (t, J = 3,6 Hz, 2 H), 6,83 (t, J = 4,6 Hz, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,81 (t, J = 2,8 Hz, 1 H), 4,43 (ancha s, 2 H), 3,63 (m, 4 H), 3,85 (m, 2 H).

Ejemplo 9-32

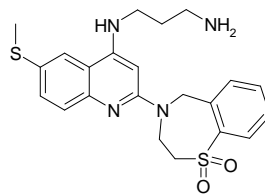
N-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-N'-metiletano-1,2-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4,6-tricloroquinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la N-metiletano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 431, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,63 (t, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,46 (t, J = 4,1 Hz, 2 H), 7,36 (m, J = 2,8 Hz, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,55 (ancha s, 2 H), 3,58 (t, J = 2,3 Hz, 2 H), 3,50 (t, J = 3,1 Hz, 2 H), 2,96 (t, J = 3,1 Hz, 2 H), 2,51 (s, 3 H).

Ejemplo 9-33

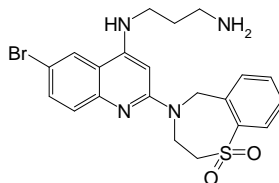
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-(metilsulfanil)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(metilsulfanil)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloro-6-(metilsulfanil)quinolina, la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina) y la propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 442, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,07 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,92 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,74 - 7,69 (m, 2 H), 7,64 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,50 (ancha s, 2 H), 3,72 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,59 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,08 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 2,14 - 2,05 (m, 2 H).

Ejemplo 9-34

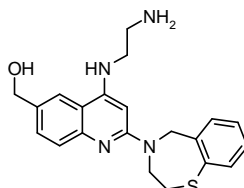
N-[6-bromo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina



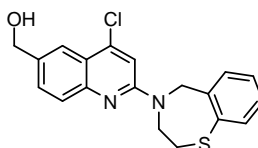
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(6-bromo-4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 6-bromo-2,4-dicloro-quinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 475, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,34 (s, 1 H), 8,05 - 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,88 - 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,81 - 7,79 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,75 - 7,69 (m, 2 H), 7,58 - 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,98 (s, 2 H), 5,34 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,60 - 3,57 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,12 - 3,08 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,15 - 2,08 (m, 2 H).

10 Ejemplo 10

{4-[(2-aminoetil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il}metanol



4-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-6-metanol

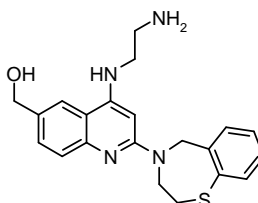


15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al 4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-6-metanol del ejemplo 3-23 en el esquema 5 empleando el 4-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-6-carboxilato de metilo (obtenido de modo similar a la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-metoxi-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 1-1 en el esquema 4 empleando el 2,4-dicloroquinolina-6-carboxilato de metilo y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y borhidruro sódico.

20

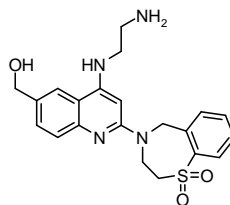
{4-[(2-aminoetil)amino]-2-(2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il}metanol



25

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 en el esquema 5 empleando el [4-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il]metanol y la propano-1,3-diamina.

{4-[(2-aminoetil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il}metanol



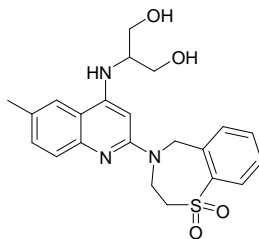
30

A una suspensión del {4-[(2-aminoetil)amino]-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il}metanol (370 mg, 1,04 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade el ácido 3-cloroperoxisulfónico (384 mg, 2,18 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se le añade una solución acuosa de bicarbonato sódico saturado (1 ml) para tratar la mezcla reaccionante y se diluye la mezcla resultante con diclorometano (15 ml). Se separa la fase orgánica, se lava con una solución saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose 400 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (el rendimiento es del 98%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 413, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,87 - 7,84 (m, 2 H), 7,64 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,09 (s, 2 H), 4,52 (ancha s, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,37 - 3,28 (m, 4 H), 3,18 (m, 2 H).

40

Ejemplo 11-1

2-{{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino}propano-1,3-diol



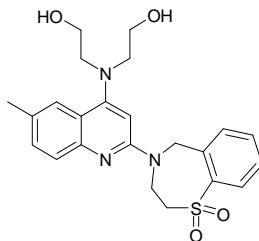
5

Se agita a 160°C durante 16 horas una solución del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (200,0 mg, 0,54 mmoles, obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el 2-aminopropano-1,3-diol (420,0 mg, 4,6 mmoles) en la 1-metil-2-pirrolidina (1,0 ml). Después de enfriarse a temperatura ambiente y diluirse con agua (50 ml), se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (100 ml), se lava con salmuera (50 ml × 2), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 34,6 mg del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 15%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 428, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 (dd, J = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,71 - 7,58 (m, 2 H), 7,51 - 7,40 (m, 2 H), 7,36 - 7,24 (m, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,79 - 4,59 (m, 1 H), 4,54 (ancha s, 1 H), 3,81 (s, 5 H), 3,69 - 3,50 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

15

Ejemplo 11-2

2,2'-{{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]imino} dietanol

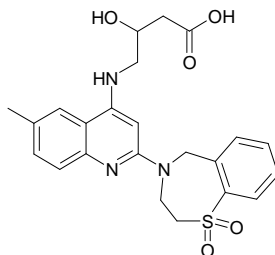


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el 2,2'-iminodietanol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 442, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,63 (td, J = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,56 - 7,39 (m, 2 H), 7,30 (dd, J = 8,46, 1,89 Hz, 1 H), 6,78 (s, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,57 (ancha s, 2 H), 3,73 - 3,56 (m, 6 H), 3,56 - 3,43 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H).

25

Ejemplo 11-3

ácido 4-{{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino}-3-hidroxi}butanoico

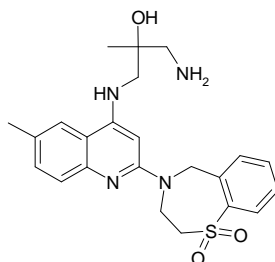


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el ácido 4-amino-3-hidroxi}butanoico. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 456. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,10 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,83 - 8,00 (m, 2 H), 7,80 - 7,67 (m, 2 H), 7,67 - 7,52 (m, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 5,43 - 5,27 (m, 2 H), 4,55 (ancha s, 2 H), 4,39 - 4,23 (m, 1 H), 3,86 - 3,66 (m, 3 H), 3,57 - 3,40 (m, 1 H), 2,78 - 2,63 (m, 2 H), 2,50 (s, 3 H).

35

Ejemplo 11-4

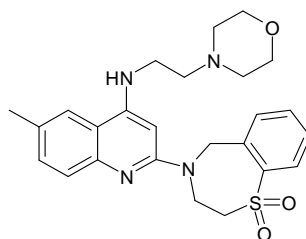
1-amino-3-{{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino}-2-metil}propano-2-ol



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 11-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el 1,3-diamino-2-metilpropan-2-ol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 441, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,29 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,53 (ancha s, 2 H), 3,58 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 2,85 - 2,76 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,32 (s, 3 H).

10 Ejemplo 12-1

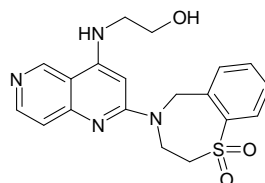
2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]quinolina-4-amina



15 En un vial de microondas de 10 ml de capacidad se calienta con agitación por irradiación de microondas a 160°C durante 2 horas una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (50 mg, 0,134 mmoles, obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) la 2-(morfolin-4-il)etanamina (78 mg, 0,67 mmoles) y el n-butanol (5 ml). Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluye la mezcla con diclorometano y se lava con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con metanol al 3% en diclorometano), obteniéndose 20 35 mg del producto en forma de aceite ligero (el rendimiento es del 56%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 467, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,53 - 7,51 (m, 2 H), 7,38 (m, 1 H), 7,32 (m, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 5,56 (s, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 4,6 (ancha s, 2 H) 3,76 (t, J = 4,8 Hz, 4 H), 3,50 (ancha s, 2 H), 3,33 (m, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 2,56 (m, 4 H), 2,29 (s, 3 H).

25 Ejemplo 12-2

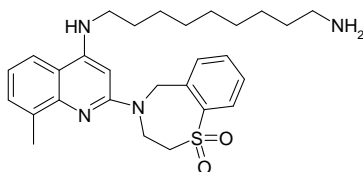
2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-1,6-naftiridin-4-il]amino]etanol



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-1,6-naftiridin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina, la 2,4-dicloro-1,6-naftiridina) y el 2-aminoetanol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 385, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,66 (s, 1 H), 8,66 - 8,64 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,26 - 8,24 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,05 - 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,97 - 7,95 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,71 - 7,69 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,56 - 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,30 (s, 35 1 H), 5,38 (s, 1 H), 4,72 - 4,60 (m, 2 H), 3,87 - 3,86 (m, 2 H), 3,71 - 3,67 (m, 4 H).

Ejemplo 12-3

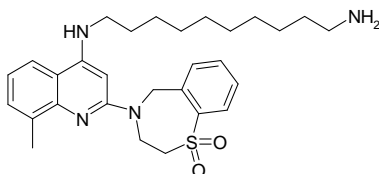
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-8-metilquinolin-4-il]nonano-1,9-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-8-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloro-8-metil-quinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la nonano-1,9-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 495, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,04 - 8,03 (m, 1 H), 7,93 - 7,91 (m, 1 H), 7,82 - 7,80 (m, 1 H), 7,68 - 7,70 (m, 1 H), 7,58 - 7,56 (m, 2 H), 7,40 - 7,30 (m, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 3,76 - 3,75 (m, 2 H), 3,42 - 3,40 (m, 2 H), 2,90 - 2,85 (m, 2 H), 2,61 (s, 3 H), 1,70 - 1,58 (m, 4 H), 1,48 - 1,31 (m, 10 H).

Ejemplo 12-4

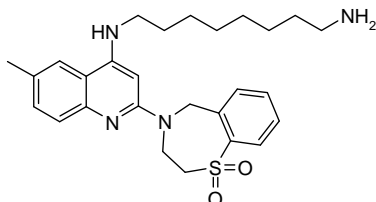
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-8-metilquinolin-4-il]decano-1,10-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-8-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloro-8-metil-quinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la decano-1,10-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 509, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,08 - 8,06 (m, 1 H), 7,94 - 7,93 (m, 1 H), 7,82 - 7,81 (m, 1 H), 7,72 - 7,70 (m, 1 H), 7,59 - 7,57 (m, 2 H), 7,42 - 7,32 (m, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,50 (s, 2 H), 3,78 - 3,77 (m, 2 H), 3,44 - 3,42 (m, 2 H), 2,91 - 2,87 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 1,70 - 1,58 (m, 4 H), 1,48 - 1,31 (m, 12 H).

Ejemplo 12-5

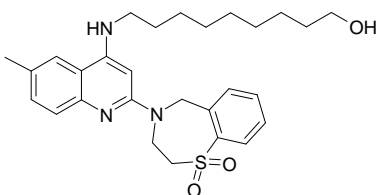
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]octano-1,8-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la octano-1,8-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 481, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,10 - 8,08 (dd, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,86 - 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,71 - 7,67 (m, 2 H), 7,61 - 7,55 (m, 2 H), 5,92 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 3,75 - 3,73 (m, 2 H), 3,50 - 3,46 (t, 2 H), 2,93 - 2,83 (t, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 1,74 - 1,64 (m, 4 H), 1,51 - 1,40 (m, 8 H).

Ejemplo 12-6

9-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]nonan-1-ol

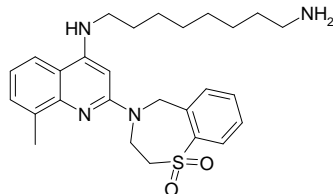


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el 9-aminononanol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 495, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,11 - 8,09 (dd, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,85 - 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,71 - 7,67 (m, 2 H), 7,61 - 7,57 (m, 2 H), 5,92 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H).

H), 4,52 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,50 - 3,46 (t, 2 H), 2,92 - 2,89 (t, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 1,73 - 1,63 (m, 4 H), 1,50 - 1,38 (m, 10 H).

Ejemplo 12-7

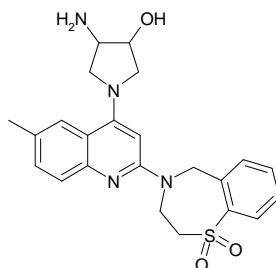
5 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-8-metilquinolin-4-il]octano-1,8-diamina



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 12-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-8-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloro-8-metil-quinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la octano-1,8-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 481, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,09 - 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,96 - 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,85 - 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,73 - 7,70 (m, 2 H), 7,36 - 7,32 (m, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,52 - 4,51 (m, 2 H), 3,81 - 3,78 (t, 2 H), 3,47 - 3,42 (t, 2 H), 2,91 - 2,89 (t, 2 H), 2,64 (s, 3 H), 1,67 - 1,63 (m, 4 H), 1,50 - 1,37 (m, 8 H).

Ejemplo 13

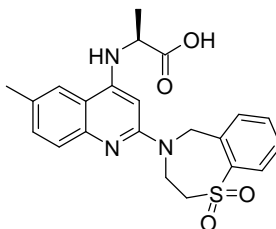
15 cis-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidin-3-ol



20 Se calienta a 180°C durante 3 días una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (740 mg, 2,0 mmoles, obtenido de modo similar a la del ejemplo 2-1) y el cis-4-aminopirrolidin-3-ol (600 mg, 6,0 mmoles) en n-butanol (0,2 ml). Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el producto en forma de sólido. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,12 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,87 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,82 - 7,71 (m, 2 H), 7,67 - 7,57 (m, 2 H), 5,93 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,66 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 4,56 (ancha s, 2 H), 4,28 - 4,17 (m, 2 H), 4,13 - 3,99 (m, 2 H), 3,91 (s, 1 H), 3,76 (ancha s, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,50 (s, 3 H).

Ejemplo 14-1

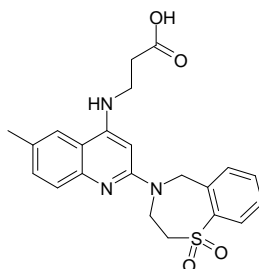
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-L-alanina



30 Se calienta a 150°C durante una noche la mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (150 mg, 0,40 mmoles, obtenid de modo similar al del ejemplo 2-1) y la L-alanina (360 mg, 4,0 mmoles) en fenol (360 mg). Después de enfriarse a temperatura ambiente, se purifica la mezcla por HPLC preparativa, obteniéndose el producto puro en forma de sólido. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 426, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,16 - 7,92 (m, 3 H), 7,84 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,78 - 7,62 (m, 1 H), 7,61 - 7,42 (m, 2 H), 5,86 (s, 1 H), 5,24 (ancha s, 2 H), 4,65 - 4,35 (m, 3 H), 3,69 (ancha s, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,53 - 2,39 (m, 3 H), 1,76 - 1,57 (m, 3 H).

Ejemplo 14-2

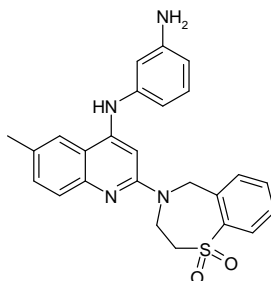
40 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-beta-alanina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 14-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la beta-alanina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 426, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,14 - 8,08 (m, 1 H), 7,96 - 7,88 (m, 2 H), 7,77 - 7,68 (m, 2 H), 7,65 - 7,57 (m, 2 H), 6,09 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,56 (ancha s, 1 H), 3,84 - 3,71 (m, 4 H), 3,37 (s, 2 H), 2,76 (t, J = 6,95 Hz, 2 H), 2,48 (s, 3 H).

Ejemplo 15-1

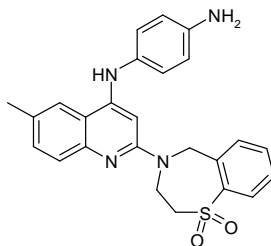
10 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]benceno-1,3-diamina



15 En un vial de microondas de 2-5 ml, se calienta por irradiación de microondas a 140°C durante 1,5 horas una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (150 mg, 0,40 mmoles, obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) la benceno-1,3-diamina (86 mg, 0,80 mmoles), acetato de paladio (18 mg, 0,04 mmoles), el 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (50 mg, 0,04 mmoles), fosfato potásico (169,6 mg, 0,8 mmoles) y 1,4-dioxano (3 ml). Después de enfriarse a temperatura ambiente, se filtra la mezcla y se lava con acetato de etilo. Se lava el líquido filtrado con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el producto puro en forma de sólido. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 445, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,31 (s, 1 H), 7,88 (dd, J = 6,06, 1,52 Hz, 2 H), 7,63 (td, J = 7,52, 1,14 Hz, 1 H), 7,54 - 7,46 (m, 1 H), 7,42 - 7,33 (m, 2 H), 7,33 - 7,27 (m, 1 H), 7,16 (t, J = 7,83 Hz, 1 H), 6,52 (t, J = 1,89 Hz, 1 H), 6,49 - 6,34 (m, 3 H), 5,23 (s, 2 H), 4,86 (s, 2 H), 3,60 (ancha s, 2 H), 2,38 (s, 3 H).

Ejemplo 15-2

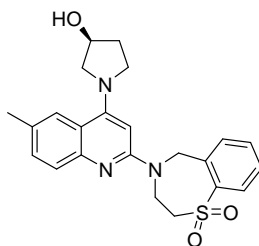
25 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]benceno-1,4-diamina



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 15-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la benceno-1,4-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 445, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,21 (s, 1 H), 7,92 - 7,83 (m, 2 H), 7,63 - 7,55 (m, 1 H), 7,53 - 7,46 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 8,59, 1,52 Hz, 1 H), 7,15 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 6,91 (m, J = 8,34 Hz, 2 H), 6,77 (m, J = 8,59 Hz, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 5,20 - 5,12 (m, 2 H), 4,76 (ancha s, 2 H), 3,57 (ancha s, 2 H), 2,37 (s, 3 H).

Ejemplo 15-3

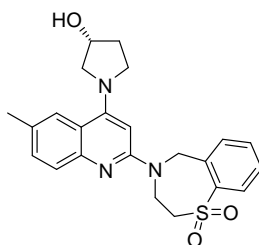
35 (3S)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidin-3-ol



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 15-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el (3S)-pirrolidin-3-ol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 424, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,90 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,80 - 7,72 (m, 2 H), 7,54 (td, J = 7,52, 1,39 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,34 (td, J = 7,71, 1,01 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,55 - 4,43 (m, 1 H), 3,84 (dd, J = 10,48, 4,42 Hz, 2 H), 3,58 - 3,43 (m, 4 H), 3,35 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,11 (dd, J = 8,84, 4,55 Hz, 1 H), 2,06 - 1,97 (m, 1 H).

10 Ejemplo 15-4

(3R)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidin-3-ol

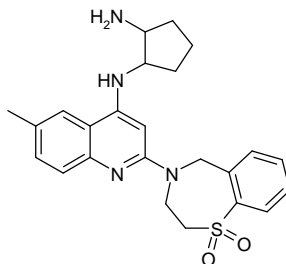


- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 15-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el (3R)-pirrolidin-3-ol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 424, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,88 (dd, J = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,79 - 7,69 (m, 2 H), 7,52 (td, J = 7,52, 1,14 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,33 - 7,27 (m, 1 H), 7,23 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,55 - 4,42 (m, 2 H), 3,89 - 3,76 (m, 2 H), 3,59 - 3,42 (m, 4 H), 3,37 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,16 - 1,97 (m, 2 H).

20

Ejemplo 15-5

trans-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]ciclopentano-1,2-diamina

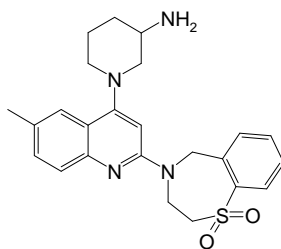


- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 15-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la trans-ciclopentano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 437, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,03 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,93 - 7,81 (m, 2 H), 7,67 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,51 (t, J = 7,71 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 4,66 (ancha s, 1 H), 4,40 (ancha s, 1 H), 4,27 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 3,84 (q, J = 7,66 Hz, 1 H), 3,75 - 3,65 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,40 - 2,24 (m, 2 H), 2,08 - 1,79 (m, 3 H), 1,58 (dd, J = 13,01, 7,71 Hz, 1 H).

30

Ejemplo 16-1

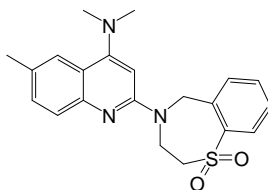
1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piperidina-3-amina



5 Se calienta por irradiación de microondas a 160°C durante 1 hora una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (0,2 g, 0,54 mmoles, obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) la sal clorhidrato de la piperidin-3-ilamina (0,275 g, 1,6 mmoles) y la N,N-diisopropiletilamina (1 ml). Después de enfriarse a temperatura ambiente, se purifica la mezcla por HPLC preparativa y SPE. Después de la separación SPE se concentra el líquido eluido con vacío para eliminar el disolvente orgánico. Se seca el residuo por liofilización, obteniéndose 52,3 mg del producto deseado (el rendimiento es del 22,3%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 437, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,09 - 8,07 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,87 - 7,85 (q, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,85 - 7,82 (m, 1 H), 7,73 - 7,68 (q, J = 14 Hz, 2 H), 7,62 - 7,55 (m, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,90 - 3,88 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,75 (s, 2 H), 3,67-3,66 (m, 1 H), 3,51 - 3,48 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 3,26 - 3,24 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 3,24 -3,14 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,26 - 2,22 (m, 1 H), 2,14 - 2,10 (m, 1 H), 1,99 - 1,92 (m, 1 H), 1,91 - 1,78 (m, 1 H).

Ejemplo 16-2

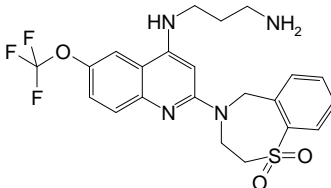
15 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N,N,6-trimetilquinolina-4-amina



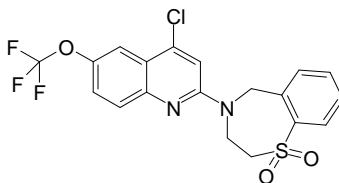
20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 16-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la dimetilamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 382, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,85 - 7,83 (m, 2 H), 7,73 - 7,70 (m, 2 H), 7,58 - 7,55 (m, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 3,72 - 3,70 (m, 2 H), 3,29 (s, 6 H), 2,45 (s, 3 H).

Ejemplo 17-1

25 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-(trifluorometoxi)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina

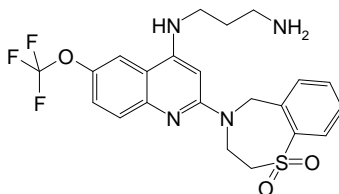


1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



30 En un vial de microondas de 5 ml de capacidad se calienta con agitación por irradiación de microondas a 150°C durante 3 horas una mezcla de la 2,4-dicloro-6-(trifluorometoxi)quinolina (250 mg, 0,89 mmoles), el 1,1-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (210 mg, 1,06 mmoles) y n-butanol (2 ml). Se filtra la mezcla. Se recoge el sólido formado por filtración y se lava con 10 ml de una solución de éter de petróleo y acetato de etilo (V/V = 10/1), obteniéndose 0,3 g del producto (el rendimiento es del 77%).

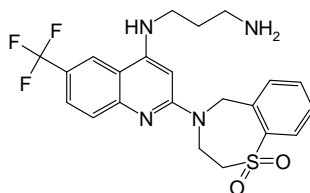
35 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-(trifluorometoxi)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 481, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,16 - 8,15 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 8,09 - 8,07 (dd, J = 5,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,94 - 7,92 (d, J = 10 Hz, 1 H), 7,90 - 7,88 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,72 - 7,70 (m, 2 H), 7,58 - 7,55 (m, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,62 - 3,59 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,14 - 3,10 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,15 - 2,11 (m, 2 H).

10 Ejemplo 17-2

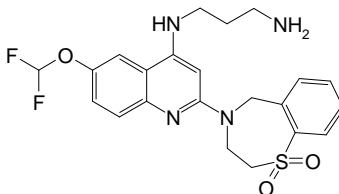
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-(trifluorometil)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 17-1 en el esquema 6 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometil)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-6-(trifluorometil)quinolina y el 1,1-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 465, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,57 (s, 1 H), 8,09 - 8,07 (dd, J = 6,4, 7,6 Hz, 1 H), 7,98 - 9,97 (d, J = 1,6 Hz, 2 H), 7,95 - 7,87 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,74 - 7,70 (m, 1 H), 7,60 - 7,58 (m, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,62 - 3,59 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,12 - 3,08 (t, J = 8 Hz, 2 H), 2,14 - 2,10 (t, J = 8 Hz, 2 H).

20 Ejemplo 17-3

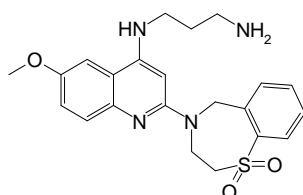
N-[6-(difluorometoxi)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 17-1 en el esquema 6 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(difluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-6-(difluorometoxi)quinolina y el 1,1-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 463, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,02 - 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,98 - 7,90 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7,84 - 7,82 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,68 - 7,64 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,54 - 7,50 (m, 1 H), 7,05 - 6,68 (d, J = 73,6 Hz, 2 H), 5,95 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 3,68 (s, 2 H), 3,57 - 3,54 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,08 - 3,04 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,11 - 2,04 (m, 2 H).

35 Ejemplo 17-4

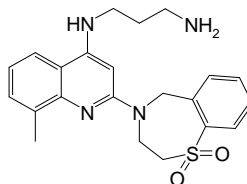
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metoxiquinolin-4-il]propano-1,3-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 17-1 en el esquema 6 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metoxiquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluormetoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-6-metoxiquinolona y el 1,1-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 427, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,01 - 7,99 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,83 - 7,81 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,71 - 7,64 (m, 2 H), 7,52 - 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,30 - 7,27 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 4,46 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,66 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 3,08 - 3,07 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,09 - 2,06 (d, J = 5,2 Hz, 2 H).

10 Ejemplo 17-5

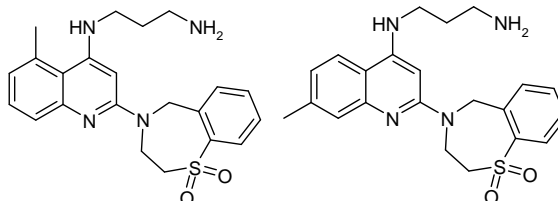
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-8-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 17-1 en el esquema 6 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-8-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluormetoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-8-metilquinolona y el 1,1-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,33 (s, 1 H), 8,08 - 8,02 (m, 2 H), 7,83 - 7,86 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,74 - 7,72 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,62 - 7,58 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,34 - 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,98 (s, 2 H), 5,40 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,64 - 3,61 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,09 - 3,05 (dd, J = 7,6, 8,4 Hz, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 2,10 - 2,06 (d, J = 7,2 Hz, 2 H).

Ejemplo 17-6 y ejemplo 17-7

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-5-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina y N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-7-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina



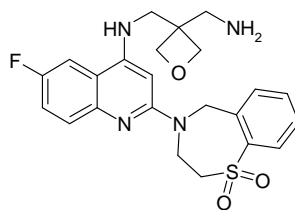
Se purifica por HPLC preparativa y SPE una mezcla del compuesto epigrafiado preparada de modo similar al ejemplo 17-1 empleando la propano-1,3-diamina y una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-5-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-7-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluormetoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 17-1 empleando una mezcla de la 2,4-dicloro-5-metilquinolona, la 2,4-dicloro-7-metilquinolona y la propano-1,3-diamina), obteniéndose los compuestos epigrafiados puros, la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-5-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina y la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-7-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina.

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-5-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina, EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,15 - 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,85 - 7,80 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,70 - 7,60 (q, J = 6,4 Hz, 2 H), 7,55 - 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,21 - 7,18 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 5,26 (s, 2 H), 4,70 - 4,40 (m, 2 H), 3,71 - 3,65 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,58 - 3,50 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,12 - 3,05 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,82 (s, 3 H), 2,12 - 2,03 (m, 2 H).

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-7-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina, EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,10 - 8,02 (m, 1 H), 8,00 - 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,88 - 7,81 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,70 - 7,65 (t, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,57 - 7,50 (t, J = 16 Hz, 1 H), 7,30 - 7,22 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,60 - 4,40 (m, 2 H), 3,72 - 3,68 (t, J = 1,2 Hz, 2 H), 3,60 - 3,50 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,10 - 3,02 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,11 - 2,02 (m, 2 H).

Ejemplo 17-8

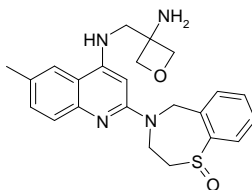
N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-fluorquinolina-4-amina



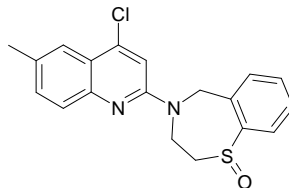
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 17-1 en el esquema 6 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-8-fluorquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-8-fluorquinolina y el 1,1-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la oxetano-3,3-diildimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 457, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,08 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,03 (dd, J = 2,4, 9,6 Hz, 1 H), 7,91 - 7,84 (m, 2 H), 7,70 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,63 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 4,56 - 4,51 (m, 4 H), 3,92 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,47 (s, 2 H).

Ejemplo 18-1

N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina

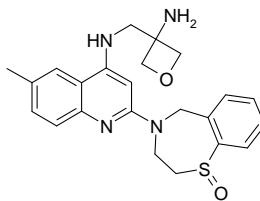


1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 en el esquema 6 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinolina y el 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina.

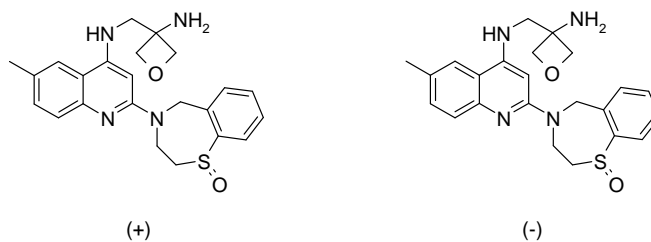
N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



En atmósfera de nitrógeno, en un tubo sellado de 30 ml de capacidad se calienta con agitación a 110°C durante 20 horas una mezcla del 1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (2 g, 5,6 mmoles), la 3-aminometiloxetan-3-ilamina (572 mg, 5,6 mmoles), el tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (256 mg, 0,28 mmoles), el 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno (348,7 mg, 0,56 mmoles), el tert-butóxido sódico (1,08 g, 11,2 mmoles) y tolueno (20 ml). Se diluye la mezcla resultante con acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 1,5 g del producto en forma de espuma blanca mate.

Ejemplo 18-2 y ejemplo 18-3

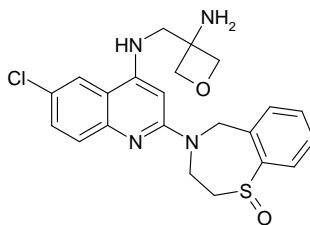
(+)-N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-[1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinolina-4-amina y (-)-N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-[1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinolina-4-amina



Por la separación quiral del compuesto del ejemplo 18-1 (columna: IA; caudal: 15 ml/min; gradiente: hexano al 50% en etanol con un 0,4% de trietilamina) se obtiene la (+)-N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-[1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinolina-4-amina, EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 423, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,74 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,70 - 7,66 (m, 2 H), 7,48 - 7,43 (m, 2 H), 7,39 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 5,21 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 4,72 (ancha s, 2 H), 4,62 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,57 (dd, J = 2,4, 6,4 Hz, 2 H), 4,43 (ancha s, 1 H), 3,66 (s, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H); y la (-)-N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-[1-oxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinolina-4-amina, EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 423, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,65 (m, 2 H), 7,47 - 7,38 (m, 2 H), 7,33 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,15 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 4,64 (ancha s, 2 H), 4,60 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,55 (dd, J = 2,8, 6,4 Hz, 2 H), 4,43 (ancha s, 1 H), 3,63 (s, 2 H), 3,34 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H).

Ejemplo 18-4

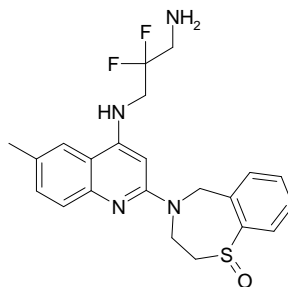
15 N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(1-oxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 18-1 en el esquema 6 empleando el 1-óxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 18-1 empleando la 2,4,6-tricloro-quinolina y el 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina) y la 3-aminometiloxetan-3-ilamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 443, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,94 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 7,77 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,71 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,52 - 7,34 (m, 4 H), 6,22 (s, 1 H), 5,25 (d, J = 15,92 Hz, 2 H), 4,78 (ancha s, 2 H), 4,65 - 4,52 (m, 4 H), 3,66 (s, 2 H), 3,47 - 3,38 (m, 2 H).

Ejemplo 18-5

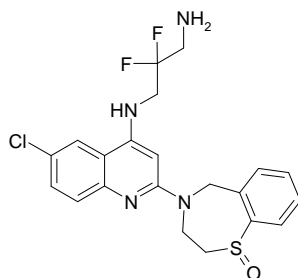
N-[2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 18-1 en el esquema 6 empleando el 1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 18-1) y la 2,2-difluorpropano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 431, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,93 (s, 1 H), 7,81 - 7,79 (m, 1 H), 7,76 - 7,74 (d, 2 H), 7,62 - 7,52 (m, 3 H), 6,25 (s, 1 H), 5,45 - 5,41 (d, 1 H), 5,05 (d, 1 H), 4,75 (m, 1 H), 4,45 (m, 1 H), 4,23 - 4,16 (m, 2 H), 3,72 - 3,64 (t, 2 H), 3,50 (m, 2 H), 2,47 (s, 3 H).

Ejemplo 18-6

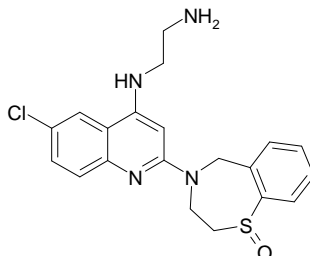
N-[6-cloro-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-diamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 18-1 en el esquema 6 empleando el 1-óxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 18-1 empleando la 2,4,6-tricloro-quinolina y el 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina) y la 2,2-difluoropropano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 451, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,21 (s, 1 H), 7,86 - 7,81 (m, 2 H), 7,77 - 7,74 (m, 2 H), 7,58 (m, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 5,05 (d, 1 H), 4,75 (m, 1 H), 4,48 (m, 1 H), 4,20 (m, 2 H), 3,68 (t, 2 H), 3,50 (m, 2 H).

10 Ejemplo 18-7

N-[6-cloro-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina

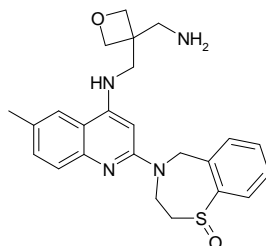


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 18-1 en el esquema 6 empleando el 1-óxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 18-1 empleando la 2,4,6-tricloro-quinolina y el 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina) y la etano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 401, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,91 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,76 - 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 7,53 - 7,38 (m, 4 H), 6,10 (s, 1 H), 5,29 - 5,25 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,62 (s, 3 H), 3,57 (m, 4 H), 3,19 - 3,10 (m, 2 H).

20

Ejemplo 18-8

N-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina

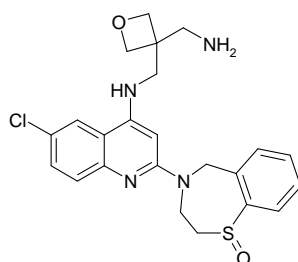


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 18-1 en el esquema 6 empleando el 1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 18-1) y la oxetano-3,3-diildimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 437, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,11 (s, 1 H), 7,86 - 7,75 (m, 3 H), 7,59 - 7,51 (m, 3 H), 7,67 (t, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,45 (d, J = 16,4 Hz, 1 H), 5,10 (ancha s, 1 H), 4,76 (ancha s, 1 H), 4,60 (m, 4 H), 3,94 (d, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 3,47 (s, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

30

Ejemplo 18-9

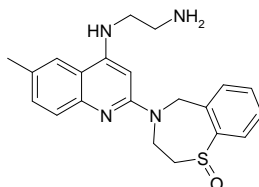
N-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)-6-cloro-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 18-1 en el esquema 6 empleando el 1-óxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 18-1 empleando la 2,4,6-tricloro-quinolina y el 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina) y la oxetano-3,3-diildimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 457, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,31 (d, 1 H), 7,85 - 7,74 (m, 4 H), 7,60 - 7,55 (m, 2 H), 6,22 (s, 1 H), 5,45 (d, 1 H), 5,11(d, 1 H), 4,68(ancha s, 1 H), 4,65 - 4,56 (m, 4 H), 4,47 (d, 1 H), 3,91 (m, 2 H), 3,55(m, 2 H), 3,47 (s, 2 H).

Ejemplo 18-10

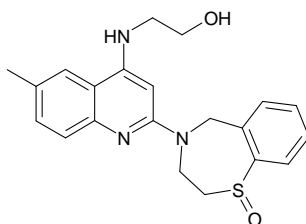
N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 18-1 en el esquema 6 empleando el 1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 18-1) y la etano-1,2-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 381, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,81 - 7,76 (m, 2 H), 7,73 - 7,70 (m, 1 H), 7,59 - 7,49 (m, 3 H), 6,02 (s, 1 H), 5,44 - 5,40 (m, 1 H), 5,04 - 5,01 (m, 1 H), 4,75 - 4,71 (m, 1 H), 4,48 - 4,44 (m, 1 H), 3,84 - 3,81 (t, 2 H), 3,51 (s, 2 H), 3,33 - 3,28 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ejemplo 18-11

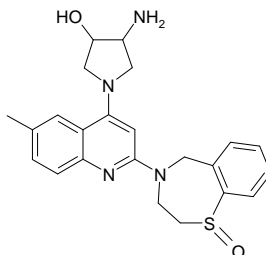
2-[[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]amino]etanol



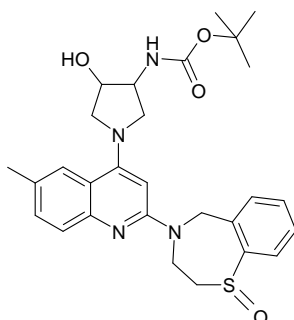
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 18-1 en el esquema 6 empleando el 1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 18-1) y el 2-amino-etanol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 382, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,85 - 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,80 - 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,75 - 7,70 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,61 - 7,50 (m, 3 H), 6,10 (s, 1 H), 5,48 - 5,39 (m, 1 H), 5,08 - 4,95 (m, 1 H), 4,80 - 4,70 (m, 1 H), 4,52 - 4,42 (m, 1 H), 3,88 - 3,80 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,65 - 3,60 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,59 - 3,40 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

Ejemplo 19-1

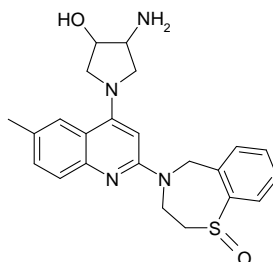
trans-4-amino-1-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]pirrolidin-3-ol



{trans-1-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-4-hidroxipirrolidin-3-il}-carboxilato de tert-butilo



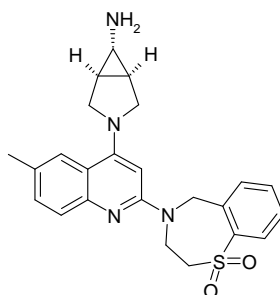
- 5 En un vial de procesos de 2~5 ml de capacidad, se calienta por irradiación de microondas a 120°C durante 2 horas una mezcla del 1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (200 mg, 0,56 mmoles, obtenido de modo similar al del ejemplo 18-1), el [trans-4-hidroxipirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo (125 mg, 0,62 mmoles), el tris(2-bencilideno-acetona) paladio(II) (50 mg, 0,055 mmoles), el 2-diciclohexilfosfino-2-(N,N-dimetilamino)-bifenilo (30 mg, 0,076 mmoles), el tert-butóxido sódico (60 mg, 0,625 mmoles) y 1,4-dioxano (3 ml).
- 10 Después de enfriarse a temperatura ambiente, se filtra la mezcla y se lava con acetato de etilo. Se lava el líquido filtrado con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol al 10% en diclorometano), obteniéndose 230 mg del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 80%).
- 15 trans-4-amino-1-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]pirrolidin-3-ol



- A una solución del {trans-1-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-4-hidroxi-pirrolidin-3-il}carboxilato de tert-butilo (230 mg, 0,54 mmoles) en diclorometano (5 ml) se le añade ácido trifluoroacético (2 ml).
- 20 Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se concentra la mezcla resultante con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el producto puro en forma de sólido. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 423, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,95 (s, 1 H), 7,80 - 7,76 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,76 - 7,70 (m, 2 H), 7,60 - 7,52 (m, 2 H), 7,52 - 7,43 (m, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,42 - 5,30 (m, 1 H), 5,02 - 4,90 (m, 1 H), 4,80 - 4,68 (m, 1 H), 4,56 - 4,50 (m, 1 H), 4,50 - 4,20 (m, 3 H), 3,96 - 3,88 (m, 1 H), 3,86 - 3,80 (m, 1 H), 3,80 - 3,70 (m, 1 H), 3,56 - 3,38 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H).
- 25

Ejemplo 19-2

(1R,5S,6S)-3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-3-azabicyclo[3.1.0]-hexano-6-amina



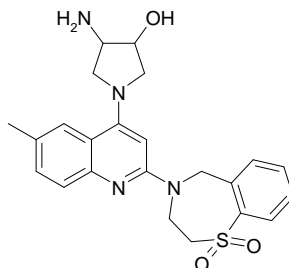
- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 19-1 en el esquema 7 empleando el 1,2-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluormetoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinolina y el 1,2-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y el (1R,5S,6S)-3-
- 35

azabiciclo[3.1.0]hex-6-il-carbamato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 435, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (dd, J = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,71 - 7,56 (m, 2 H), 7,51 - 7,39 (m, 2 H), 7,27 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,31 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,56 (ancha s, 2 H), 3,83 (d, J = 9,60 Hz, 2 H), 3,58 (t, J = 4,93 Hz, 2 H), 3,38 (d, J = 9,60 Hz, 2 H), 2,55 (s, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 1,76 - 1,62 (m, 2 H).

5

Ejemplo 19-3

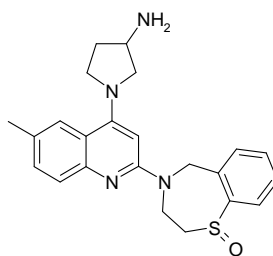
trans-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidin-3-ol



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 19-1 en el esquema 7 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluormetoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinolina y el 1,2-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y el trans-(4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,92 - 7,83 (m, 2 H), 7,76 (s, 1 H), 7,67 - 7,59 (m, 1 H), 7,47 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,37 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 8,46, 1,39 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,18 - 4,96 (m, 3 H), 4,41 (ancha s, 2 H), 4,04 - 3,83 (m, 3 H), 3,62 (t, J = 4,80 Hz, 2 H), 3,35 - 3,25 (d, J = 9,85 Hz, 2 H), 2,35 (s, 3 H).

Ejemplo 19-4

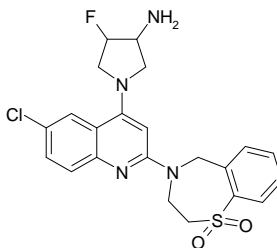
- 20 1-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]pirrolidina-3-amina



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 19-1 en el esquema 7 empleando el 1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 18-1) y el pirrolidin-3-ilcarbamato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 407, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,81 (s, 1 H), 7,71 (t, J = 8,21 Hz, 2 H), 7,57 - 7,36 (m, 3 H), 7,27 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,11 (s, 1 H), 5,21 (d, J = 16,17 Hz, 1 H), 4,76 (d, J = 15,92 Hz, 2 H), 4,50 (ancha s, 1 H), 3,88 - 3,71 (m, 2 H), 3,71 - 3,53 (m, 2 H), 3,53 - 3,36 (m, 3 H), 2,40 (s, 3 H), 2,26 (dq, J = 12,63, 6,23 Hz, 1 H), 1,98 - 1,78 (m, 1 H).

Ejemplo 19-5

30 trans-1-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-4-fluorpirrolidina-3-amina

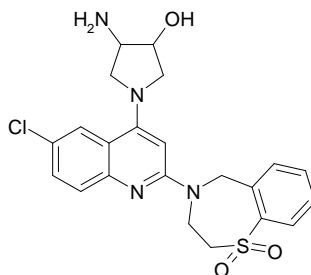


- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 19-1 en el esquema 7 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1) y el trans-(4-fluorpirrolidin-3-il)carbamato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 461, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,03 - 7,96 (m, 2 H), 7,86 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,63 (td, J = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,46 (td, J = 7,71, 1,01 Hz, 1

H), 7,39 (dd, J = 9,09, 2,27 Hz, 1 H), 6,25 (s, 1 H), 5,14 - 5,25 (m, 2 H), 5,05 (ancha s, 1 H), 4,55 (ancha s, 2 H), 4,18 - 4,27 (dd, J = 12,25, 3,92 Hz, 1 H), 4,01 (dd, J = 8,97, 5,18 Hz, 1 H), 3,78 - 3,55 (m, 4 H), 3,40 - 3,30 (m, 1 H).

Ejemplo 19-6

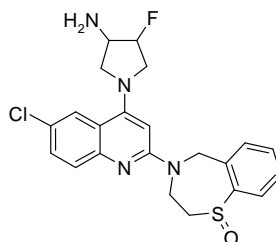
5 trans-4-amino-1-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]pirrolidin-3-ol



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 19-1 en el esquema 7 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4,6-tricloro-quinolina y el 1,2-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina) y el (trans-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 459, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,03 - 7,96 (m, 2 H), 7,85 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,66 - 7,60 (m, 1 H), 7,53 (d, J = 9,09 Hz, 1 H), 7,49 - 7,42 (m, 1 H), 7,38 (dd, J = 8,97, 2,15 Hz, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,18 (ancha s, 2 H), 4,70 - 4,40 (b, 2 H), 4,21 (ancha s, 1 H), 4,10 (dd, J = 10,74, 4,93 Hz, 1 H), 3,97 (dd, J = 9,60, 5,56 Hz, 1 H), 3,59 (d, J = 3,28 Hz, 2 H), 3,54 - 3,49 (m, 1 H), 3,48 - 3,39 (m, 2 H).

Ejemplo 19-7

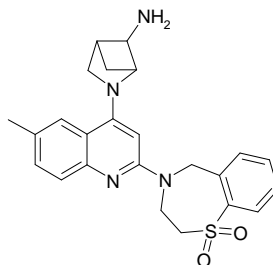
15 trans-1-[6-cloro-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-4-fluorpirrolidina-3-amina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 19-1 en el esquema 7 empleando el 1-óxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar a la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 18-1) y el (trans-4-fluorpirrolidin-3-il)carbamato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 445, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,78 - 7,68 (m, 2 H), 7,55 (dd, J = 9,09, 1,52 Hz, 1 H), 7,52 - 7,42 (m, 2 H), 7,39 (dd, J = 9,09, 2,27 Hz, 1 H), 6,28 - 6,21 (m, 1 H), 5,25 (d, J = 15,66 Hz, 1 H), 5,10 - 4,95 (m, 1 H), 4,90 - 4,54 (m, 2 H), 4,65 - 4,40 (m, 1 H), 4,30 - 4,10 (m, 1 H), 4,05 - 3,59 (m, 1 H), 3,55 - 3,51 (m, 2 H), 3,40 - 3,35 (m, 3 H).

Ejemplo 19-8

30 2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-azabicyclo[2.1.1]hexan-5-amina

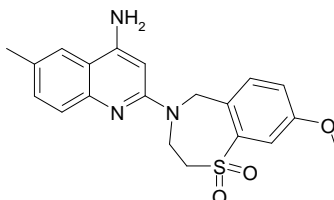


35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 19-1 en el esquema 7 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinolina y el 1,2-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y el 2-azabicyclo[2.1.1]hex-5-ilcarbamato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 435, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 (dd, J = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,86 - 7,74 (m, 2 H), 7,61 (td, J = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,54 - 7,39 (m, 2 H), 7,33 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz,

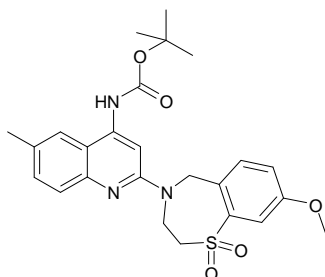
1 H), 6,43 (s, 1 H), 5,22 - 5,06 (m, 2 H), 4,38 (d, J = 6,32 Hz, 1 H), 3,95 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 3,67 - 3,52 (m, 2 H), 3,42 - 3,35 (m, 1 H), 3,05 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 2,91 - 2,77 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 1,67 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 1,39 - 1,26 (m, 2 H), 1,19 (d, J = 7,83 Hz, 1 H).

5 Ejemplo 20-1

2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



[2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]carbamato de tert-butilo



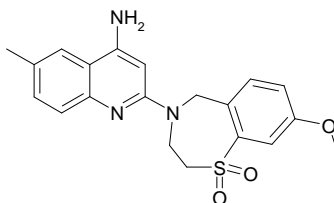
10

Se calienta con agitación a 120°C durante 2 horas una solución mezclada del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (60,0 mg, 0,15 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinolina y el 1,2-dióxido de la 8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina), el carbamato de tert-butilo (45,0 mg, 0,37 mmoles), el 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (11,2 mg, 0,02 mmoles), el 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenodiodicloropaladio(II) (15,0 mg, 0,02 mmoles) y el tert-butóxido sódico (75,0 mg, 0,72 mmoles) en 1,4-dioxano (2,0 ml). Después de enfriarse a temperatura ambiente, se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (100 ml), se lava con salmuera (50 ml × 2), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose 59,9 mg del producto en bruto en forma de aceite amarillo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 484.

15

20

2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



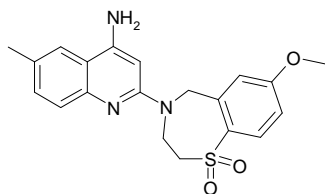
25

Se agita a temperatura ambiente durante 6 horas una solución mezclada del [2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]carbamato de tert-butilo (59,0 mg, 0,12 mmoles) y ácido trifluoroacético (0,5 ml) en diclorometano (2,0 ml). Se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (50 ml × 2), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 10,2 mg del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 21,5%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 384, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,72 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 2,78 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,29 (dd, J = 8,46, 1,89 Hz, 1 H), 7,12 (dd, J = 8,34, 2,78 Hz, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 4,47 (ancha s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,56 (t, J = 4,80 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

30

Ejemplo 20-2

2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina

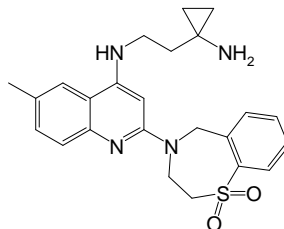


35

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20-1 en el esquema 7 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-di-cloro-6-metilquinolina y el 1,2-dióxido de la 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y carbamato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 384, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,87 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,44 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,30 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,88 (dd, J = 8,72, 2,65 Hz, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,46 (ancha s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,52 (t, J = 4,67 Hz, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

10 Ejemplo 20-3

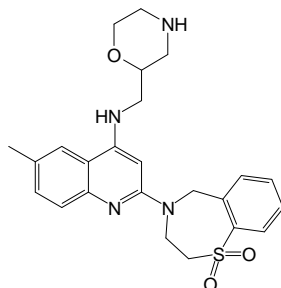
[2-(1-amino-ciclopropil)-etil]-[2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-amina



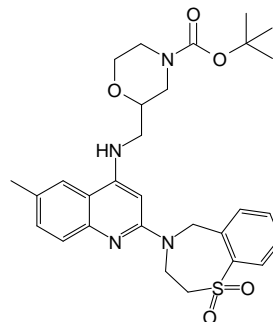
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 20-1 en el esquema 7 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinolina y el 1,2-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y el 1-(2-aminoetil)-ciclopropilcarbamato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 437, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,95 - 7,93 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,59 - 7,57 (d, J = 6 Hz, 1 H), 7,42 - 7,38 (m, 2 H), 7,29 - 7,25 (m, 1 H), 7,21 - 7,18 (m, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 4,5 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 3,35 (s, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,31 (s, 3 H), 1,77 - 1,74 (d, J = 6 Hz, 2 H), 1,54 (s, 2 H), 0,56 - 0,50 (m, 2 H).

20 Ejemplo 21-1

2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(morfolin-2-ilmetil)quinolina-4-amina



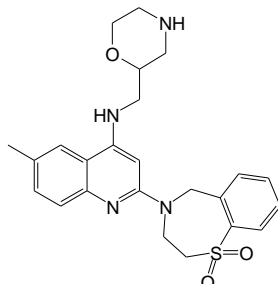
25 2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-ilamino]-metil]-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo



30 En atmósfera inerte de argón, a una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina (682 mg, 1,83 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinolina y el 1,2-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añaden el 2-(aminometil)morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (395 mg, 1,83 mmoles), el 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferrocenodichloropaldio(II) (146 mg, 0,18 mmoles), el 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (100 mg, 0,18 mmoles) y tert-

butóxido sódico (350 mg, 3,66 mmoles). Se calienta la mezcla con agitación con irradiación de microondas a 120°C durante 1,5 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 100 mg del producto deseado (el rendimiento es del 10%).

5 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(morfolin-2-ilmetil)quinolina-4-amina

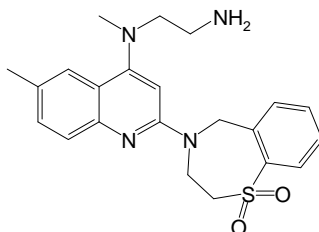


10 En un baño de agua-hielo, a una solución del 2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-ilamino]-metil]-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0,18 mmoles) en acetato de etilo (10 ml) se le añade por goteo una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (4 N, 30 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se concentra la mezcla con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, formándose la sal del ácido trifluoracético del producto deseado. Se somete a cromatografía flash la sal del ácido trifluoracético a través de una columna SPE con metanol para eliminar el ácido trifluoracético. Se concentra la solución con vacío y se seca por liofilización, obteniéndose 46,94 mg del producto deseado (el rendimiento es del 60%).

15 EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 453, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,90 - 7,86 (m, 2 H), 7,72 - 7,68 (m, 2 H), 7,56 - 7,50 (m, 2 H), 6,11 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,55 - 4,49 (m, 2 H), 4,11 - 4,01 (m, 2 H), 3,88 - 3,81 (m, 1 H), 3,71 - 3,62 (m, 4 H), 3,42 - 3,39 (m, 1 H), 3,33 - 3,21 (s, 1 H), 3,28 - 3,01 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ejemplo 21-2

20 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N-metiletano-1,2-diamina

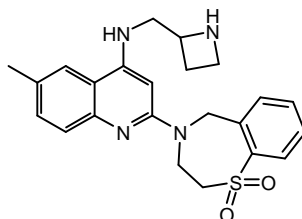


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21-1 en el esquema 7 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinolina y el 1,2-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y el N-[2-(metilamino)etil]carbamato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,92 (dd, J = 1,6, 7,6 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,74 (s, 1 H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,40 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,33 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 6,66 (s, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,51 (ancha s, 2 H), 3,59 - 3,53 (m, 4 H), 3,24 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,93 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H).

30

Ejemplo 21-3

N-(azetidín-2-ilmetil)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



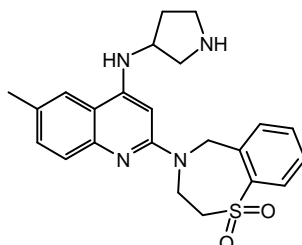
35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21-1 en el esquema 7 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinolina y el 1,2-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y el 2-(aminometil)azetidina-1-

carboxilato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 423, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,09 - 8,02 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,85 - 7,79 (d, J = 4 Hz, 1 H), 7,72 - 7,65 (m, 2 H), 7,60 - 7,50 (m, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,85 - 4,75 (m, 1 H), 4,60 - 4,40 (m, 2 H), 4,13 - 3,95 (m, 3 H), 3,92 - 3,85 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1 H), 3,75 - 3,66 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 2,72 - 2,60 (m, 1 H), 2,52 - 2,42 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H).

5

Ejemplo 21-4

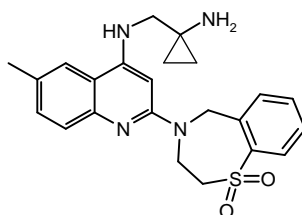
2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(pirrolidin-3-il)quinolina-4-amina



- 10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21-1 en el esquema 7 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluormetoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinolina y el 1,2-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y el 3-aminopirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 423, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 8,12 - 8,10 (q, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,96 - 7,94 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,80 - 7,74 (m, 2 H), 7,74 - 7,60 (m, 2 H), 6,04 (s, 1 H), 5,39 (s, 2 H), 4,84 - 4,82 (m, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 3,81 - 3,77 (dd, J = 6,4, 4,4 Hz, 2 H), 3,62 - 3,52 (m, 3 H), 2,67 - 2,30 (m, 1 H), 2,61 - 2,54 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H).

Ejemplo 21-5

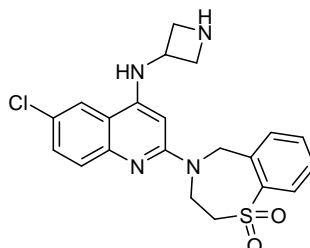
- 20 (1-amino-ciclopropilmetil)-[2-(5,5-dioxo-5,6,7,9-tetra-hidro-5λ⁶-tia-8-aza-benzociclohepten-8-il)-6-metil-quinolin-4-il]-amina



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 21-1 en el esquema 7 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluormetoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinolina y el 1,2-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y el 1-(aminometil)ciclopropanocarbamato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 423, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 - 7,90 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,82 - 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,60 - 7,52 (t, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,42 - 7,36 (m, 2 H), 7,29 - 7,22 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,65 - 4,50 (m, 2 H), 3,60 - 3,50 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,40 - 3,30 (d, J = 4,4 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 0,70 - 0,60 (m, 4 H).

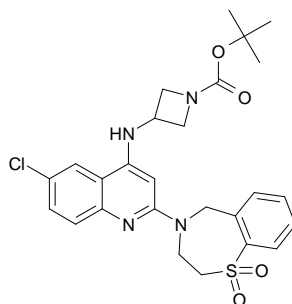
Ejemplo 22

N-(azetidín-3-il)-6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina



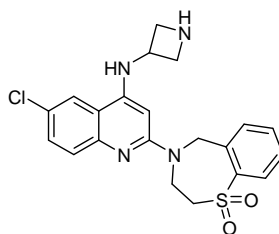
35

3-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-4-ilamino]-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al 2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-ilamino]-metil]-morfolina-4-carboxilato de tert-butilo del ejemplo 21-1 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina y el 3-aminoazetidina-1-carboxilato de tert-butilo.

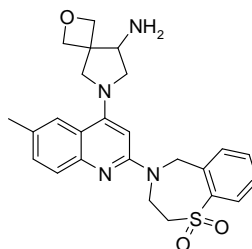
N-(azetidina-3-il)-6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina



10 Se agita a temperatura ambiente durante 16 horas una mezcla del 3-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-4-ilamino]-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (120 mg, 0,2 mmoles) y una solución de ácido clorhídrico en 1,4-dioxano (4 N, 20 ml). Se concentra la mezcla resultante con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 50 mg del producto deseado (el rendimiento es del 51%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 429, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,31 (s, 1 H), 8,08 - 8,06 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,87 - 7,80 (m, 2 H),
15 7,73 - 7,68 (m, 2 H), 7,55 - 7,53 (m, 1 H), 5,84 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,99 - 4,96 (m, 1 H), 4,59 - 4,52 (m, 4 H), 4,32 - 4,27 (m, 2 H), 3,72 (s, 2 H).

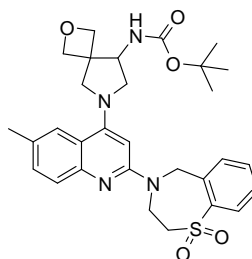
Ejemplo 23

6-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano-8-amina



20

6-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano-8-carbamato de tert-butilo

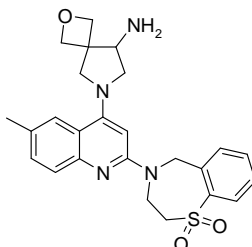


25

25 En un vial de microondas de 20 ml capacidad se calienta con agitación a 100°C durante 3 horas una mezcla del 2-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-8-ilcarbamato de tert-butilo (459 mg, 2,0 mmoles), el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (500 mg, 1,34 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluormetoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinolina y el 1,2-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina), el
30

tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (61,3 mg, 0,067 mmoles), la 2'-(diciclohexilfosfino)-N,N-di-metil[1,1'-bifenil]-2-amina (52,7 mg, 0,134 mmoles), el tert-butóxido sódico (192,2 mg, 2,0 mmoles) y el 1,4-dioxano (6 ml). Se diluye la mezcla con acetato de etilo y se lava con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 700 mg del producto en forma de sólido blanco, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

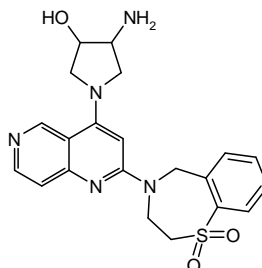
6-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano-8-amina



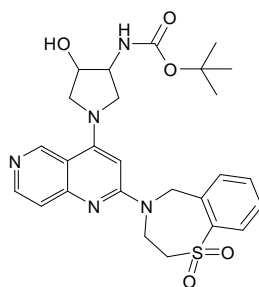
10 A una solución del 6-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano-8-carbamato de tert-butilo (700 mg, 1,24 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade a 0°C el ácido trifluoroacético (5 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos más. Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrae la mezcla con diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 80 mg del producto en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 465, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,63 (m, 1 H), 7,52 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,44 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,95 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,68 - 4,62 (m, 3 H), 4,50 (ancha s, 2 H), 4,10 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 3,91 - 3,81 (m, 3 H), 3,60 (m, 2 H), 3,45 (m 1 H), 2,41 (s, 3 H).

20 Ejemplo 24

trans-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-1,6-naftiridin-4-il]pirrolidina-3-ol

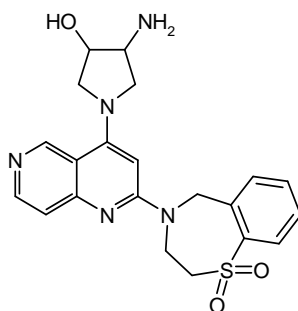


25 trans-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-1,6-naftiridin-4-il]-3-hidroxi-pirrolidina-4-carbamato de tert-butilo



30 En atmósfera inerte de Ar, a una solución del 1,1-dióxido de la (4-cloro-1,6-naftiridin-2-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina (300 mg, 0,84 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 2,4-dicloro-1,6-naftiridina) en 1,4-dioxano (5 ml) se le añaden el (trans-4-hidroxi-pirrolidina-3-il)carbamato de tert-butilo (204 mg, 1,02 mmoles), el tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (39 mg, 0,042 mmoles), la 2'-(d-ciclohexilfosfanil-bifenil-2-il)-dimetil-amina (24 mg, 0,063 mmoles) y el tert-butóxido sódico (114 mg, 1,17 mmoles). En un vial de microondas de 10 ml de capacidad se calienta la mezcla reaccionante con agitación a 120°C durante 2 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 45 mg del producto deseado (el rendimiento es del 10%).

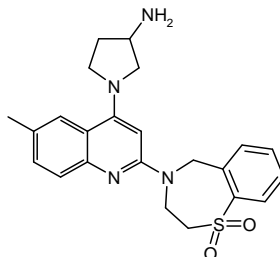
trans-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-1,6-naftiridin-4-il]pirrolidina-3-ol



- 5 En un baño de agua-hielo, a una solución del trans-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-1,6-naftiridin-4-il]-3-hidroxi-pirrolidina-4-carbamato de tert-butilo (45 mg, 0,08 mmoles) en acetato de etilo (10 ml) se le añade por goteo una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (4 N, 30 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas se concentra la mezcla con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, formándose la sal del ácido trifluoroacético del producto deseado. Se somete a cromatografía flash la sal del ácido trifluoroacético a través de una columna SPE con metanol. Se concentra la solución con vacío y se seca por liofilización, obteniéndose 10,9 mg del producto deseado (el rendimiento es del 30%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 426, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,23 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,66 - 7,64 (m, 2 H), 7,48 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 4,70 - 4,40 (m, 3 H), 4,26 - 4,18 (m, 2 H), 3,87 - 3,85 (m, 1 H), 3,81 - 3,78 (m, 1 H), 3,71 - 3,68 (m, 1 H), 3,55 (t, J = 4,8 Hz, 2 H).

Ejemplo 25

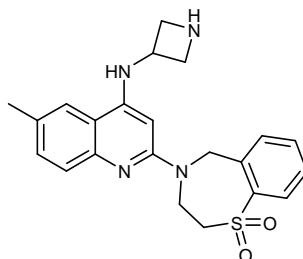
- 15 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidina-3-amina



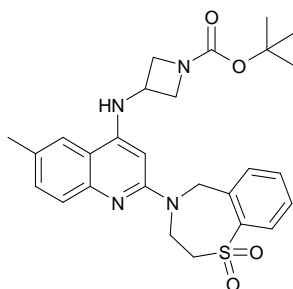
- 20 En un vial de microondas de 10 ml de capacidad, se calienta con agitación a 140°C durante 1 hora una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (0,3 g, 0,8 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluor-metoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinolina y el 1,2-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y el pirrolidina-3-carbamato de tert-butilo (0,3 g, 1,6 mmoles). Se purifica la mezcla resultante por HPLC preparativa y SPE. Después de la separación SPE se concentra el líquido eluido con vacío para eliminar el disolvente orgánico. Se seca el residuo por liofilización, obteniéndose 82,9 mg del producto deseado (el rendimiento es del 25 %). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 423, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,09 - 8,08 (dd, J = 4,0, 8,0 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,85 - 7,83 (q, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,77 - 7,70 (m, 2 H), 7,61 - 7,56 (m, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,52 (s, 2 H), 4,30 - 4,26 (m, 1 H), 4,17 - 4,11 (m, 2 H) 3,99 - 3,96 (m, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 2,57-2,52 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,35 - 2,28 (m, 1 H).

30 Ejemplo 26-1

- N-(azetidín-3-il)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina

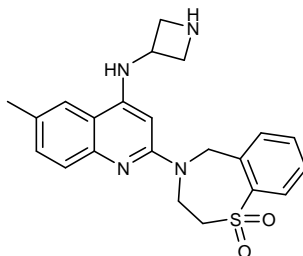


- 3-[1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]-6-metilquinolin-4-il-amino]-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo



5 En un vial de microondas de 10 ml de capacidad se calienta con agitación a 150°C durante 1 hora una mezcla del 1,1-dióxido de la 8-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (900 mg, 2,16 mmoles, obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el 3-aminoazetidina-1-carboxilato de tert-butilo (1,86 g, 10,77 mmoles). Se purifica la mezcla resultante por HPLC preparativa, obteniéndose 110 mg del producto deseado (el rendimiento es del 7%).

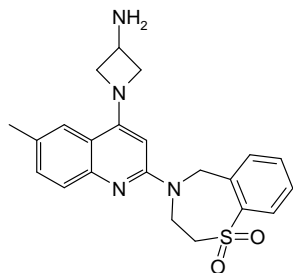
N-(azetidín-3-il)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



10 En un baño de agua-hielo, a una solución del 3-[1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]-6-metil-quinolin-4-ilamino]-azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (110 mg, 0,22 mmoles) en acetato de etilo (10 ml) se le añade por goteo una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (4 N, 30 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se concentra la mezcla con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose la sal del ácido trifluoracético del producto deseado. Se somete a cromatografía flash la sal del ácido trifluoracético a través de una columna SPE con metanol. Se concentra la solución con vacío y se seca por liofilización, obteniéndose 29 mg del producto deseado (el rendimiento es del 33%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 409, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,09 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,84 - 7,82 (m, 1 H), 7,76 - 7,72 (m, 2 H), 7,65 - 7,60 (m, 2 H), 5,79 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,96 - 4,92 (m, 1 H), 4,55 - 4,50 (m, 4 H), 4,31 - 4,28 (m, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H).

Ejemplo 26-2

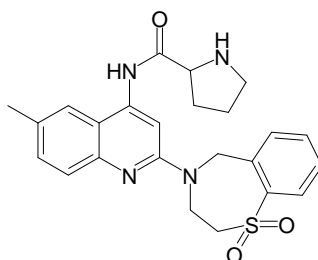
1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]azetidín-3-amina



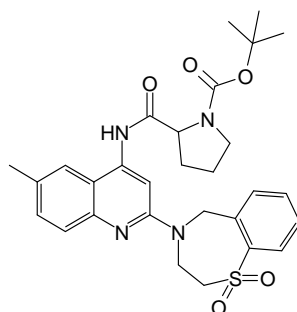
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 26-1 en el esquema 7 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el azetidín-3-ilcarbarnato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 409, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,03 - 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,80 - 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,67 - 7,62 (m, 2 H), 7,56 - 7,50 (m, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 3,97 - 3,89 (m, 3 H), 3,82 - 3,69 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H).

Ejemplo 27

30 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]prolinamida



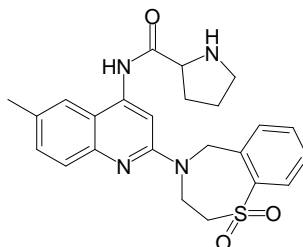
2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo



5

Se calienta con agitación por irradiación de microondas a 120°C durante 1,5 horas una solución del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (0,60 g, 1,6 mmoles, obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) el 2-carbamoilpirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (0,34 g, 1,6 mmoles), el dicloruro de 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno-paladio (II) (0,13 g, 0,16 mmoles), el 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,089 g, 0,16 mmoles) y tert-butóxido sódico (0,307 g, 3,2 mmoles) en 1,4-dioxano (25 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF preparativa (eluyendo con acetato de etilo al 50% en éter de petróleo, V/V = 1:1), obteniéndose 250 mg del producto deseado (el rendimiento es del 29%).

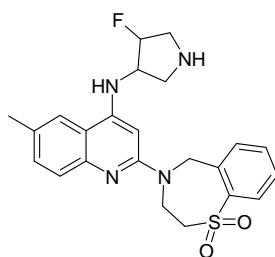
15 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]prolinamida



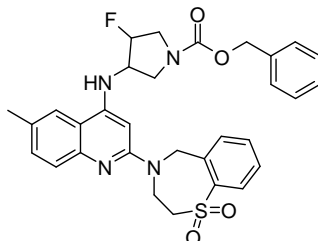
En un baño de agua-hielo, a una solución del 2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (250 mg, 0,44 mmoles) en acetato de etilo (5 ml) se le añade por goteo una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (4 N, 20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 14 horas, se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se purifica el residuo por CCF preparativa, obteniéndose 104,8 mg del producto deseado (el rendimiento es del 48%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 451, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,96 (s, 1 H), 7,88 - 7,84 (m, 2 H), 7,63 - 7,59 (m, 1 H), 7,54 (s, 1 H) 7,49 - 7,44 (m, 2 H), 7,39 - 7,37 (m, 2 H), 7,00 (s, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 4,16 - 4,12 (t, J = 5,2 Hz, 1 H), 3,64 (s, 2 H) 3,15 - 3,01 (m, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 2,23 - 2,20 (m, 1 H), 1,95 - 1,90 (m, 1 H), 1,80 - 1,75 (m, 1 H).

Ejemplo 28-1

2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N-trans-(4-fluorpirrolidin-3-il)-6-metilquinolina-4-amina

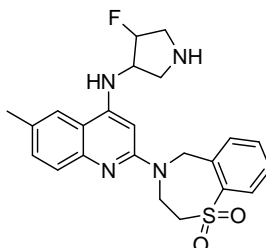


trans-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de bencilo



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 8-1 en el esquema 7 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el trans-3-amino-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de bencilo.

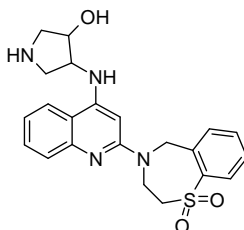
10 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N-(trans-4-fluorpirrolidin-3-il)-6-metilquinolina-4-amina



15 A una suspensión del trans-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de bencilo (320 mg, 0,557 mmoles) en metanol (5 ml) se le añade una solución acuosa de hidróxido potásico (del 40%, 5 ml). Se calienta la suspensión a reflujo durante 30 minutos. Se elimina el disolvente orgánico por concentración con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el producto puro en forma de sólido. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 441, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,01 (d, J = 6,57 Hz, 1 H), 7,85 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,63 (t, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,53 - 7,40 (m, 2 H), 7,30 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 5,10 (ancha s, 1 H), 4,97 (ancha s, 1 H), 3,60 (dd, J = 12,00, 6,44 Hz, 3 H), 3,28 (ancha s, 1 H), 3,23 (dd, J = 8,84, 5,31 Hz, 1 H), 3,18 - 3,12 (m, 1 H), 3,04 (dd, J = 12,00, 4,67 Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 28-2

trans-4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]amino]pirrolidin-3-ol



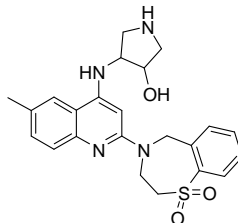
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 28-1 en el esquema 8 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-bromoquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1) y el trans-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,29 - 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,12 - 8,08 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,98 - 7,92 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,88 - 7,82 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,80 - 7,71 (m, 2 H), 7,62 - 7,58 (t, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,50 - 7,42 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,45 - 5,30 (q, J

30

= 7,2 Hz, 2 H), 4,62 - 4,52 (m, 2 H), 4,52 - 4,45 (m, 2 H), 4,05 - 3,95 (q, J = 4,4 Hz, 1 H), 3,80 - 3,75 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,75 - 3,68 (m, 1 H), 3,62 - 3,55 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1 H), 3,48 - 3,40 (d, J = 7,6 Hz, 1 H).

Ejemplo 28-3

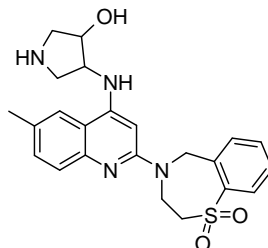
5 trans-4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]pirrolidin-3-ol



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 28-1 en el esquema 8 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el (3S,4S)-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,13 - 8,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,95 - 7,90 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,78 - 7,70 (m, 2 H), 7,65 - 7,58 (m, 2 H), 6,16 (s, 1 H), 5,3 (q, J = 1,2 Hz, 2 H), 4,65 - 4,40 (m, 2 H), 4,50 - 4,40 (m, 2 H), 4,12 - 3,95 (m, 1 H), 3,80 - 3,68 (m, 3 H), 3,60 - 3,50 (m, 1 H), 3,48 - 3,40 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 2,47 (s, 3 H).

15 Ejemplo 28-4

cis-4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]pirrolidin-3-ol

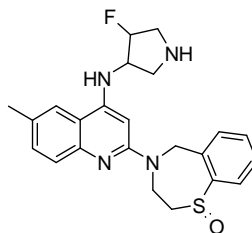


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 28-1 en el esquema 8 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y el cis-3-amino-4-hidroxipirrolidina-1-carboxilato de bencilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,12 - 8,07 (m, 2 H), 7,98 - 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,78 - 7,70 (m, 2 H), 7,63 - 7,58 (m, 2 H), 6,16 (s, 1 H), 5,41 - 5,28 (m, 2 H), 4,61 - 4,50 (m, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 4,02 - 3,93 (q, J = 6 Hz, 1 H), 3,78 - 3,68 (m, 3 H), 3,60 - 3,50 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1 H), 3,48 - 3,40 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H).

25

Ejemplo 28-5

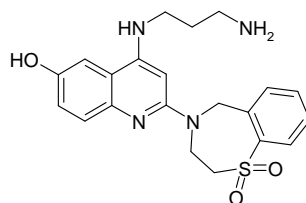
N-[trans-4-fluorpirrolidin-3-il]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina



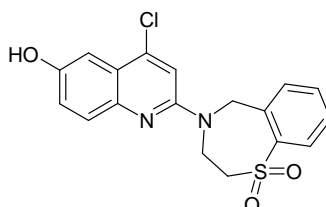
30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 28-1 en el esquema 8 empleando el 1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 18-1) y el trans-3-amino-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de bencilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,75 (m, 3 H), 7,50 (m, 3 H), 7,35 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,16 (ancha s, 1 H), 5,28 - 4,97 (m, 3 H), 4,61 (s, 1 H), 4,28 (m, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 3,47 (s, 2 H), 3,30 - 3,08 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

35 Ejemplo 29

4-[(3-aminopropil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-ol

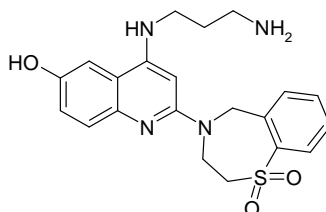


4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-6-ol



5 Se mantiene a reflujo durante 2 días una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metoxiquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetra-
hidro-1,4-benzotiazepina (5,0 g, 12,85 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-
metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloro-6-metoxiquinolona y
10 una solución acuosa de hidróxido sódico (4 N) a un pH aproximado de 9 y se extrae con acetato de etilo (250 ml ×
3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por
HPLC preparativa, obteniéndose 3,0 g del producto deseado (el rendimiento es del 62,2%).

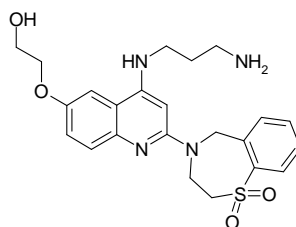
4-[(3-aminopropil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-ol



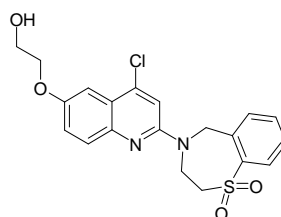
15 Se calienta con agitación por irradiación de microondas a 150°C durante 1,5 horas una mezcla del 4-cloro-2-(1,1-
dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-6-ol (400 mg, 1,067 mmoles) y la propano-1,3-diamina (158
mg, 2,134 mmoles). Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa y SPE, obteniéndose 118,8 mg del
20 producto deseado (el rendimiento es del 27%). EM hallado (ESI⁺)[(M+H)⁺] 413, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm
8,10 - 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,85 - 7,80 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,71 - 7,62 (m, 2 H), 7,60 - 7,52 (t, J = 7,2 Hz, 1 H),
7,40 - 7,35 (m, 1 H), 7,26 - 7,20 (dd, J = 2,8 Hz, 12,8 Hz, 1 H), 5,91 (s, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,52 - 4,42 (m, 2 H), 3,72 -
3,68 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,60 - 3,52 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,10 - 3,02 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,10 - 2,00 (m, 2 H).

Ejemplo 30-1

25 2-({4-[(3-aminopropil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il}oxi)etanol

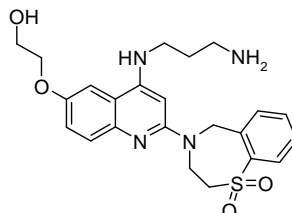


2-[4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-6-iloxi]-etanol



Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del 4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-6-ol (250 mg, 0,67 mmoles, obtenido de modo similar al del ejemplo 29), el 2-bromo-etanol (166,7 mg, 1,33 mmoles) y carbonato potásico (277 mg, 2,01 mmoles) en acetona (30 ml) y se mantiene a reflujo durante 12 horas. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por CCF preparativa, obteniéndose 230 mg del producto deseado (el rendimiento es del 82%).

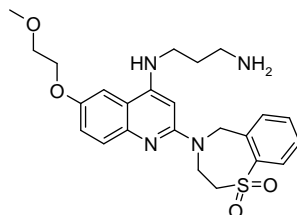
2-({4-[(3-aminopropil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il}oxi)etanol



Se calienta por irradiación de microondas a 150°C durante 1,5 horas una mezcla del 2-{{4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il}oxi}etanol (250 mg, 0,6 mmoles) y la propano-1,3-diamina (88,8 mg, 1,2 mmoles). Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa y SPE, obteniéndose 98,2 mg del producto deseado (el rendimiento es del 35,8%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 457, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,10 - 8,02 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,88 - 7,80 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,77 - 7,68 (q, J = 9,6 Hz, 2 H), 7,60 - 7,50 (m, 2 H), 7,42 - 7,38 (m, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,55 - 4,42 (m, 2 H), 4,18 - 4,10 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,90 - 3,85 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,76 - 3,68 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,62 - 3,55 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,12 - 3,05 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,15 - 2,00 (m, 2 H).

20 Ejemplo 30-2

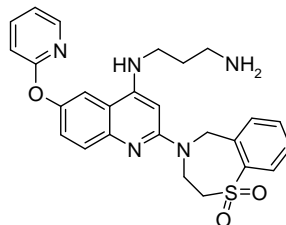
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-(2-metoxietoxi)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina



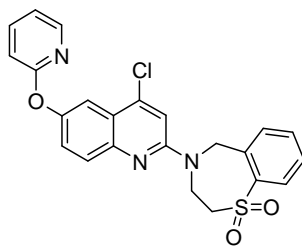
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 30-1 empleando el 4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-6-ol (obtenido de modo similar al del ejemplo 29), el 1-bromo-2-metoxietano y la propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 471, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,10 - 8,05 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,90 - 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,77 - 7,68 (q, J = 9,2 Hz, 2 H), 7,60 - 7,52 (m, 2 H), 7,42 - 7,36 (m, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,56 - 4,45 (m, 2 H), 4,22 - 4,18 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,80 - 3,75 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,75 - 3,70 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 3,65 - 3,58 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,42 (s, 3 H), 3,15 - 3,09 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,16 - 2,05 (m, 2 H).

30 Ejemplo 31

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-(piridin-2-iloxi)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina

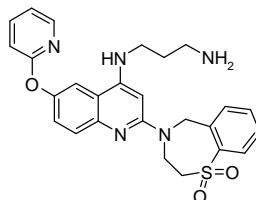


35 1,1-dióxido de la 8-[4-cloro-6-(piridin-2-iloxi)-quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



5 Se calienta con irradiación de microondas a 120°C durante 1 hora una mezcla del 4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-ol (400 mg, 1,067 mmoles), la 2-bromo-piridina (337 mg, 2,134 mmoles, obtenida de modo similar a la del ejemplo 29), el yoduro de cobre (I) (40 mg, 0,107 mmoles), la N,N'-dimetil-ciclohexano-1,2-diamina (2,0 mg, 0,107 mmoles), el carbonato potásico (250 mg, 2,134 mmoles) y el 1,2-dimetoxietano (5 ml). Se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 300 mg del producto deseado (el rendimiento es del 62,2%).

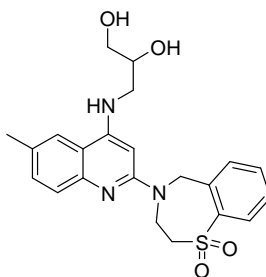
10 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-(piridin-2-iloxi)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 30-1 en el esquema 9 empleando el 1,1-dióxido de la 8-[4-cloro-6-(piridin-2-iloxi)-quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina y la propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 490, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,10 - 8,02 (m, 2 H), 7,92 - 7,90 (m, 1 H), 7,88 - 7,80 (m, 3 H), 7,71 - 7,65 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,60 - 7,48 (m, 2 H), 7,15 - 7,09 (t, J = 0,8 Hz, 1 H), 7,06 - 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,96 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,55 - 4,42 (m, 2 H), 3,78 - 3,69 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,60 - 3,50 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,08 - 3,00 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,10 - 2,00 (m, 2 H).

20 Ejemplo 32-1

3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol

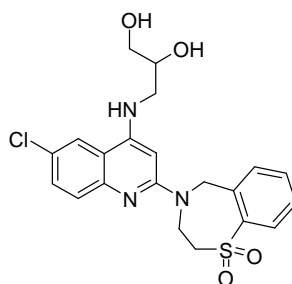


25 Se calienta con agitación a 160°C durante 16 horas una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (200,0 mg, 0,54 mmoles, obtenido de modo similar al del ejemplo 2-1) y la 1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina (0,5 ml, 3,8 mmoles). Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluye la mezcla reaccionante resultante con metanol (2,0 ml). Se añade ácido clorhídrico concentrado (12,0 N, 0,5 ml) a la mezcla anterior. Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y se extrae con acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (50 ml x 2), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 69,2 mg del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 30%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 428, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,63 (td, J = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,50 - 7,35 (m, 2 H), 7,29 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,55 (ancha s, 2 H), 4,04 - 3,89 (m, 1 H), 3,69 (d, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,64 - 3,49 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H).

35

Ejemplo 32-2

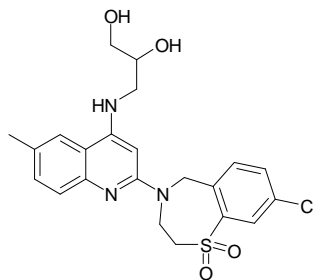
3-[[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 32-1 en el esquema 10 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4,6-tricloroquinolina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina) y la 1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 448. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,23 (d, J = 2,02 Hz, 1 H), 8,12 (dd, J = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 7,87 - 7,80 (m, 1 H), 7,80 - 7,68 (m, 2 H), 7,66 - 7,54 (m, 1 H), 6,30 (s, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,56 (ancha s, 2 H), 4,04 - 3,83 (m, 1 H), 3,83 - 3,60 (m, 5 H), 3,54 (dd, J = 14,27, 7,20 Hz, 1 H).

Ejemplo 32-3

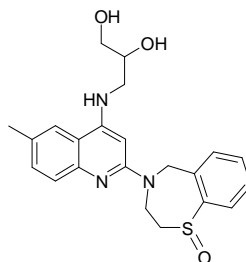
3-[[2-(8-cloro-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 32-1 en el esquema 10 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinolina y la 8-cloro-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina) y la 1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 462. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,04 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 10,36 Hz, 2 H), 7,67 - 7,82 (m, 2 H), 7,61 (dd, J = 8,59, 1,26 Hz, 1 H), 6,21 (s, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,54 (ancha s, 2 H), 4,02 - 3,90 (m, 1 H), 3,80 (ancha s, 2 H), 3,76 - 3,61 (m, 3 H), 3,54 (dd, J = 14,15, 7,33 Hz, 1 H), 2,50 (s, 3 H).

Ejemplo 32-4

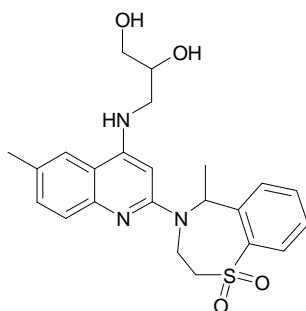
3-[[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol



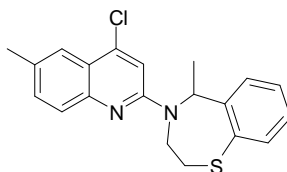
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 32-1 en el esquema 5 empleando el 1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al del ejemplo 18-1) y la 1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 412, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,78 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,55 - 7,39 (m, 3 H), 7,33 (dd, J = 8,34, 1,52 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,24 (dd, J = 16,04, 2,91 Hz, 2 H), 4,82 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 4,76 (d, J = 14,15 Hz, 2 H), 4,06 - 3,83 (m, 1 H), 3,75 - 3,63 (m, 2 H), 3,63 - 3,52 (m, 1 H), 3,45 (d, J = 3,79 Hz, 2 H), 3,37 (td, J = 6,88, 4,42 Hz, 1 H), 2,43 (s, 3 H).

Ejemplo 32-5

3-[[6-metil-2-(5-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol

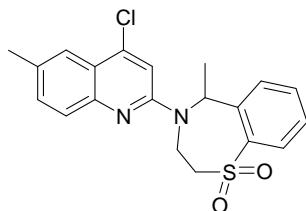


4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina



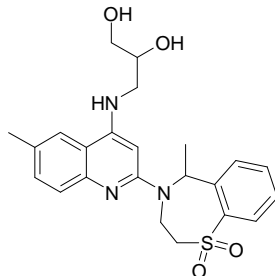
- 5 En un vial de microondas de 2 ml de capacidad se calienta con agitación por irradiación de microondas a 170°C durante 5 horas una mezcla de la 5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (1,0 g, 5,58 mmoles) y la 2,4-dicloro-6-metilquinolina (1,7 g, 8,02 mmoles). Se elimina el disolvente por concentración con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose 560 mg de la mezcla de la 5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina.

1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



- 15 En un baño de hielo, a una solución de la mezcla anterior de la 5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (427 mg) en diclorometano se le añade una solución del ácido 3-cloroperbenzoico (693 mg, 3,01 mmoles) en diclorometano. Después de agitar en un baño de hielo durante 1,5 horas, se lava la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose 130 mg del producto.

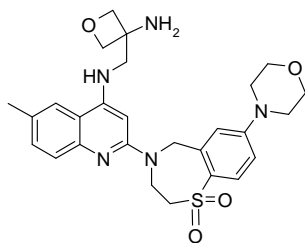
3-[[6-metil-2-(5-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol



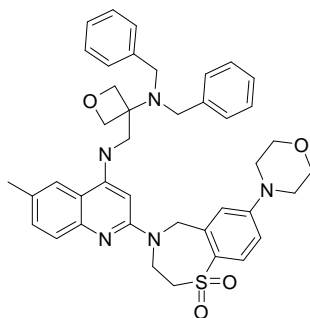
- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 32-1 en el esquema 10 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 1-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)-metanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 453, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,03 (dd, J = 7,96, 1,39 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 6,57 Hz, 1 H), 7,71 - 7,64 (m, 2 H), 7,46 (ddd, J = 8,15, 6,63, 1,64 Hz, 2 H), 7,33 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,15 (s, 1 H), 5,86 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 4,64 - 4,53 (m, 4 H), 3,70 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 3,62 - 3,58 (m, 2 H), 3,57 - 3,49 (m, 1 H), 2,43 (s, 3 H), 2,00 (d, J = 7,07 Hz, 3 H).

Ejemplo 33-1

N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(7-morfolin-4-il-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina

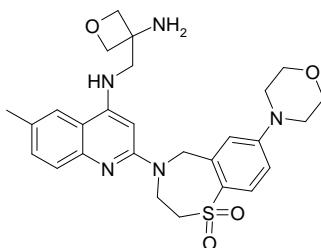


5 N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-[7-(morfolin-4-il)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinolina-4-amina



10 En un vial de microondas sellado de 2 ml de capacidad se calienta con agitación por irradiación de microondas a 120°C durante 3 horas una mezcla de la N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-[7-fluor-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinolina-4-amina (100 mg, 0,16 mmoles, obtenida de modo similar a la N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil]-2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina del ejemplo 1-1 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinolina, la 7-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 3-(aminometil)-N,N-di-benciloxetano-3-amina) y la morfolina (0,5 ml). Se concentra la mezcla resultante con vacío, obteniéndose 111 mg del producto en bruto, que se emplea en el paso siguiente sin purificación. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 704.

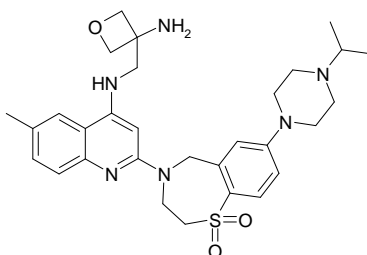
N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-[(7-morfolin-4-il)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]-6-metil-quinolina-4-amina



20 En atmósfera de hidrógeno (1 bar) se agita durante 12 horas una mezcla de la N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-[7-(morfolin-4-il)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinolina-4-amina (100 mg, 0,14 mmoles), hidróxido de paladio al 10% sobre carbón activado (100 mg) y ácido trifluoracético (0,5 ml) en metanol (20 ml). Se basifica la mezcla con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 30 mg del producto (el rendimiento es del 40%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 524, RMN-H¹ ((400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,72 - 7,60 (m, 2 H), 7,56 (d, J = 2,27 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 8,46, 1,39 Hz, 1 H), 6,85 (dd, J = 8,84, 2,53 Hz, 1 H), 6,30 - 6,03 (m, 2 H), 5,00 (ancha s, 2 H), 4,53 - 4,31 (m, 4 H), 3,86 - 3,68 (m, 4 H), 3,51 (d, J = 14,40 Hz, 4 H), 3,33 - 3,19 (m, 6 H), 2,41 (ancha s, 1 H), 2,37 (s, 3 H).

Ejemplo 33-2

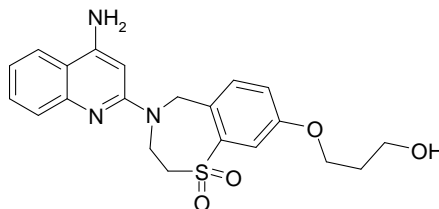
N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-{1,1-dioxido-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]-6-metilquinolina-4-amina



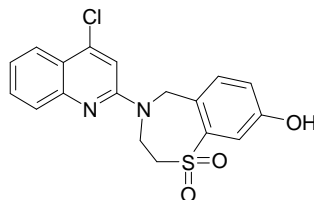
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 33-1 en el esquema 11 empleando la N-[[3-(dibencil-amino)oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-[7-fluor-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinolina-4-
 5 amina (obtenida de modo similar a la del ejemplo 33-1) y la 4-(propan-2-il)-piperazina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 565, RMN-H¹ ((400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,82 - 7,67 (m, 2 H), 7,58 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,59, 1,52 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J = 8,97, 2,15 Hz, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,11 (ancha s, 2 H), 4,62 (q, J = 6,57 Hz, 4 H), 4,56 - 4,36 (m, 2 H), 3,82 - 3,65 (m, 2 H), 3,54 (ancha s, 2 H), 3,50 - 3,39 (m, 4 H), 2,90 - 2,88 (m, 1 H), 2,88 - 2,72 (m, 4 H), 2,50 - 2,40 (m, 3 H), 1,26 - 1,11 (m, 6 H).

Ejemplo 34

3-[[4-(4-aminoquinolin-2-il)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepin-8-il]oxi]propan-1-ol

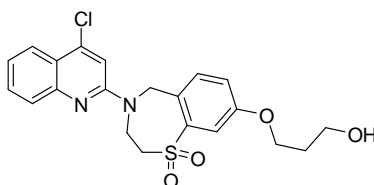


15 1,1-dióxido del 4-(4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepin-8-ol



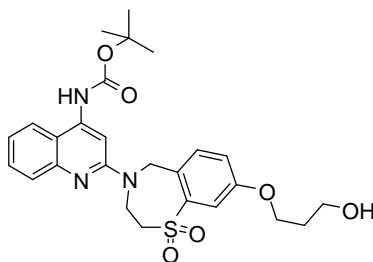
A una solución agitada del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloroquinolin-2-il)-8-metoxi-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina (2,0 g, 5,15 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 2-1) en cloruro de metileno seco (70,0 ml) se le añade a 0°C una solución de tribromuro de boro (2,5 ml, 25,7 mmoles) en cloruro de metileno seco (10 ml). Después de agitar a 0°C durante 1 hora, se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Se extrae la mezcla con acetato de etilo (100 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml × 3) y salmuera (20 ml × 3), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose 1,95 g del producto en bruto en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 375.

3-[[4-(4-cloroquinolin-2-il)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepin-8-il]oxi]propan-1-ol



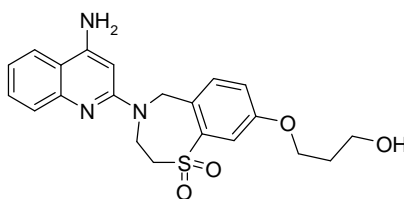
30 Se calienta con agitación a 70°C durante 2 horas una mezcla del 1,1-dióxido del 4-(4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepin-8-ol (374,0 mg, 1,0 mmoles), el 3-bromo-propan-1-ol (0,37 ml, 3,0 mmoles), el carbonato potásico (415,0 mg, 3,0 mmoles) y la N,N-dimetilformamida (1,5 ml). Después de enfriarse a temperatura ambiente, se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (150 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua (50 ml × 2) y una solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml × 2), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose 421,6 mg del producto en bruto en forma de aceite amarillo, que se emplea en
 35 el paso siguiente sin más purificación. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 433.

{2-[8-(3-hidroxipropoxi)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinolin-4-il}carbamato de tert-butilo



- 5 Se calienta con agitación con irradiación de microondas a 120°C durante 2 horas una solución del 3-[[4-(4-cloroquinolin-2-il)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepin-8-il]oxi]propan-1-ol (300,0 mg, 0,70 mmoles), el carbamato de tert-butilo (175,0 mg, 1,5 mmoles), el 1,1'-bis(di-fenilfosfino)ferroceno (70,0 mg, 0,113 mmoles), el 1,1'-bis-(difenilfosfino)ferrocenodichloropaladio(II) (70,0 mg, 0,075 mmoles) y el tert-butóxido sódico (232,0 mg, 2,25 mmoles) en 1,4-dioxano (2,0 ml). Después de enfriarse a temperatura ambiente, se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (50 ml × 2), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose 359,1 mg del producto en bruto en forma de aceite amarillo que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 514.

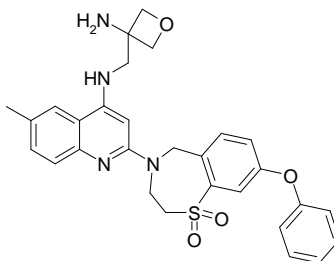
3-[[4-(4-aminoquinolin-2-il)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepin-8-il]oxi]propan-1-ol



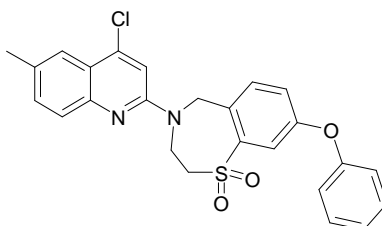
- 15 Se agita a temperatura ambiente durante 6 horas una solución del {2-[8-(3-hidroxipropoxi)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinolin-4-il}carbamato de tert-butilo (359,1 mg, el producto en bruto del paso anterior) y el ácido trifluoroacético (1,0 ml) en diclorometano (2,0 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (50 ml × 2), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 14,2 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 4,9%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 414, RMN-H¹ ((400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,82 - 7,67 (m, 2 H), 7,54 - 7,48 (m, 2 H), 7,48 - 7,39 (m, 1 H), 7,19 - 7,06 (m, 2 H), 6,30 (s, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,78 - 4,34 (m, 2 H), 4,11 (t, J = 6,32 Hz, 2 H), 3,71 (t, J = 6,19 Hz, 2 H), 3,62 - 3,49 (m, 2 H), 2,11 - 1,78 (m, 2 H).

Ejemplo 35

N-[[3-(3-aminoxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-8-fenoxi-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina

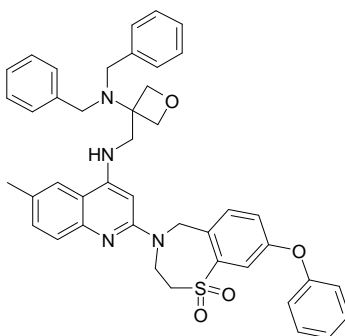


- 30 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



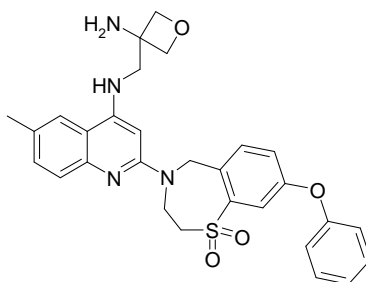
Se calienta con agitación a 120°C durante 6 horas una mezcla del 1,1-dióxido del 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ol (250,0 mg, 0,65 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido del 4-(4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-ol del ejemplo 34), el yodo-benceno (0,1 ml, 0,089 mmoles), el yoduro de cobre (I) (74,0 mg, 0,35 mmoles), el clorhidrato de la N,N-dimetilglicina (72,0 mg, 0,52 mmoles), el carbonato potásico (267,0 mg, 1,9 mmoles) y el sulfóxido de dimetilo (1,5 ml). Después de enfriarse a temperatura ambiente, se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (150 ml × 2), se lava con agua (50 ml × 2) y una solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml × 2), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose 298,0 mg del producto en bruto en forma de aceite amarillo, que se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 465.

N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-8-fenoxi-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



Se calienta con agitación con irradiación de microondas a 120°C durante 2 horas una solución del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (167,0 mg, 0,36 mmoles), la (3-(amino-metil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina (609,0 mg, 2,16 mmoles), el 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (11,2 mg, 0,02 mmoles) y tert-butoxido sódico (75,0 mg, 0,72 mmoles) en 1,4-dioxano (2,0 ml). Después de enfriarse a temperatura ambiente, se extrae la mezcla reaccionante con acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (50 ml × 2), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía combi-flash ISCO (gradiente de elución, acetato de etilo del 20 al 60% en éter de petróleo), obteniéndose 134,6 mg del producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (el rendimiento es del 52,6%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 711.

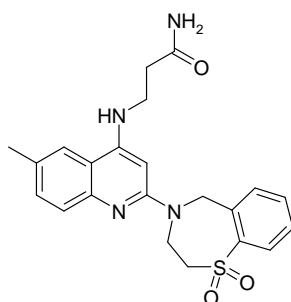
N-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-8-fenoxi-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



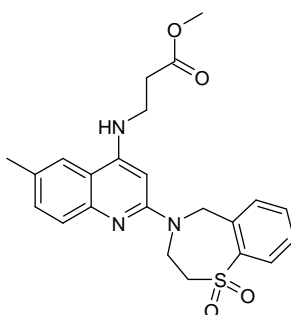
En atmósfera de hidrógeno (2 bares) se agita a temperatura ambiente durante 14 horas una mezcla de la N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-8-fenoxi-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina (90 mg, 0,13 mmoles), hidróxido de paladio sobre carbón (40 mg), el ácido trifluoracético (0,1 ml) y metanol (30,0 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 10,5 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 15,2%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 531, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,86 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,45 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,42 - 7,35 (m, 2 H), 7,31 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 7,25 - 7,13 (m, 2 H), 7,06 - 6,97 (m, 2 H), 6,21 (s, 1 H), 5,14 (ancha s, 2 H), 4,70 - 4,46 (m, 6 H), 3,68 (s, 2 H), 3,60 (ancha s, 2 H), 2,44 (s, 3 H).

Ejemplo 36-1

N³-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-beta-alaninamida



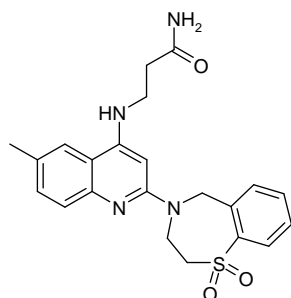
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-beta-alaninato de metilo



5

A una solución de la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-beta-alanina (85 mg, 0,2 mmoles, obtenida de modo similar a la del ejemplo 14-2) en metanol (10 ml) se le añade cuidadosamente a 0°C el cloruro de tionilo (1,5 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 minutos y se mantiene a reflujo a 80°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se concentra la mezcla con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano, se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, agua y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto que se emplea directamente en el paso siguiente sin más purificación.

10

N⁻³-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-beta-alaninamida

15

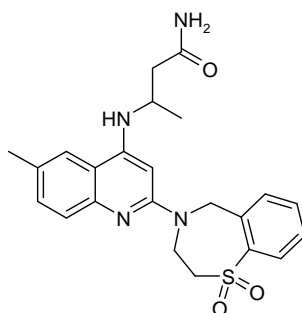
En un tubo sellado se calienta con agitación a 85°C durante una noche una mezcla del N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-beta-alaninato de metilo y una solución de amoníaco en metanol (7 N, 10 ml). Se concentra la mezcla resultante con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 59,2 mg del producto deseado en forma de sólido. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,95 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,66 - 7,60 (m, 2 H), 7,50 - 7,42 (m, 2 H), 7,31 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,22 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 6,97 (ancha s, 1 H), 6,73 (t, J = 5,68 Hz, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,06 (ancha s, 2 H), 4,40 (ancha s, 2 H), 3,68 - 3,56 (m, 2 H), 3,51 (q, J = 6,65 Hz, 2 H), 2,42 (t, J = 7,07 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H).

20

Ejemplo 36-2

3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]butanamida

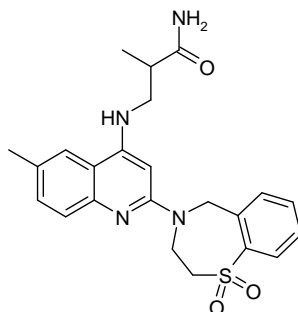
25



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 36-1 en el esquema 13 empleando el ácido 3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]butanoico (obtenido de modo similar a la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-beta-alanina del ejemplo 14-2). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,07 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,95 (ancha s, 1 H), 7,74 - 7,66 (m, 2 H), 7,62 - 7,51 (m, 2 H), 6,14 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,43 - 4,64 (m, 2 H), 4,38 (q, J = 8Hz, 1 H), 3,72 (ancha s, 2 H), 2,68 (dd, J = 14,65, 5,56 Hz, 1 H), 2,54 (dd, J = 14,65, 7,07 Hz, 1 H), 2,46 (s, 3 H), 1,41 (d, J = 6,32 Hz, 3 H).

10 Ejemplo 36-3

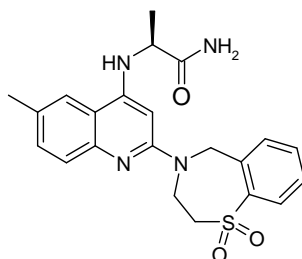
3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]-2-metilpropanamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 36-1 empleando el ácido 3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]-2-metilpropanoico (obtenido de modo similar a la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-beta-alanina del ejemplo 14-2). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,17 (s, 1 H), 7,99 - 7,82 (m, 2 H), 7,72 - 7,57 (m, 2 H), 7,54 - 7,43 (m, 1 H), 7,38 (ancha s, 1 H), 7,32 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 8,59, 1,52 Hz, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,08 (ancha s, 2 H), 4,52 (ancha s, 3 H), 4,30 (ancha s, 1 H), 3,70 - 3,55 (m, 2 H), 3,50 (dt, J = 13,26, 20 6,51 Hz, 2 H), 3,25 - 3,15 (m, 2 H), 2,67 (q, J = 6,91 Hz, 1 H), 2,41 - 2,26 (m, 3 H), 1,13 (d, J = 7,07 Hz, 3 H).

Ejemplo 36-4

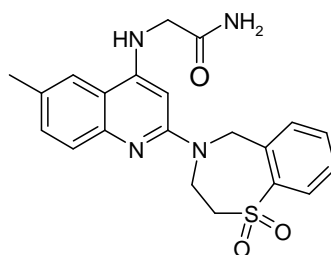
N²-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-L-alaninamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 36-1 empleando la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-L-alanina (obtenida de modo similar a la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-beta-alanina del ejemplo 14-2). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,91 - 7,81 (m, 3 H), 7,68 (s, 1 H), 7,54 (ancha s, 1 H), 7,48 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,26 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,18 (ancha s, 1 H), 6,61 (d, J = 6,32 Hz, 1 H), 5,89 (s, 1 H), 4,99 (ancha s, 2 H), 4,08 (ancha s, 2 H), 3,59 (ancha s, 3 H), 2,35 (ancha s, 3 H), 1,49 (d, J = 6,82 Hz, 3 H).

Ejemplo 36-5

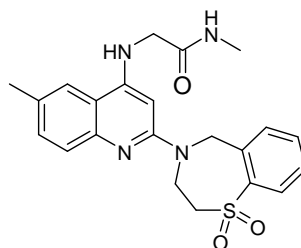
N²-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]glicinamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 36-1 empleando la N⁻[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]glicina (obtenida de modo similar a la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-beta-alanina del ejemplo 14-2). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,87 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,74 - 7,64 (m, 2 H), 7,52 - 7,41 (m, 2 H), 7,36 - 7,30 (m, 1 H), 7,30 - 7,19 (m, 2 H), 7,10 (t, J = 5,56 Hz, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 5,00 (ancha s, 2 H), 3,86 (d, J = 5,81 Hz, 2 H), 3,59 (ancha s, 2 H), 3,32 (s, 2 H), 2,41 - 2,32 (s, 3 H).

10 Ejemplo 36-6

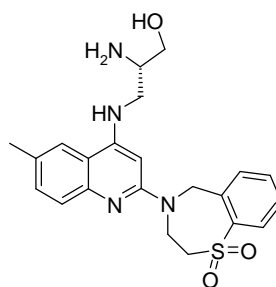
N⁻[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N-metilglicinamida



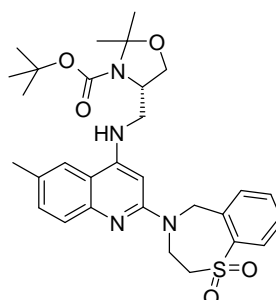
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 36-1 empleando la N⁻[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]glicina (obtenida de modo similar a la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-beta-alanina del ejemplo 14-2) y una solución de metilamina en etanol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,90 - 7,82 (m, 2 H), 7,77 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,61 (td, J = 7,45, 1,52 Hz, 1 H), 7,51 - 7,46 (m, 1 H), 7,34 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,26 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 7,15 (t, J = 5,94 Hz, 1 H), 5,86 (s, 1 H), 5,00 (ancha s, 2 H), 3,90 (d, J = 5,81 Hz, 2 H), 3,59 (ancha s, 2 H), 3,32 (s, 2 H), 2,62 (d, J = 4,55 Hz, 3 H), 2,37 (s, 3 H).

Ejemplo 37-1

(2S)-2-amino-3-([2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino)propan-1-ol

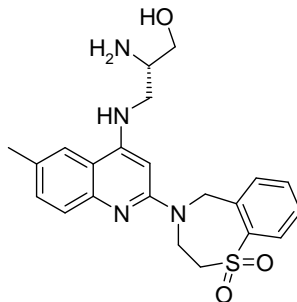


25 (2S)-4-([2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino)metil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



Se calienta por irradiación de microondas a 120°C durante 1,5 horas una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (332 mg, 0,890 mmoles), el (2S)-4-aminometil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (205 mg, 0,890 mmoles), el dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (73 mg, 0,089 mmoles), el 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno (49 mg, 0,089 mmoles), el tert-butóxido sódico (171,1 mg, 1,780 mmoles) y el 1,4-dioxano (4 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose 251 mg del producto deseado.

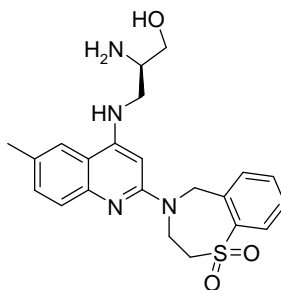
(2S)-2-amino-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-1-ol



Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del 4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]metil]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (251 mg) y una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (13 ml, 4 N). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve el residuo en agua, se basicifica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a un pH aproximado de 9 y se extrae con acetato de etilo (20 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 74,6 mg del producto deseado en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 427, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,04 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,72 - 7,66 (m, 2 H), 7,55 - 7,46 (m, 2 H), 6,20 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,93 - 3,62 (m, 7 H), 2,47 (s, 3 H).

Ejemplo 37-2

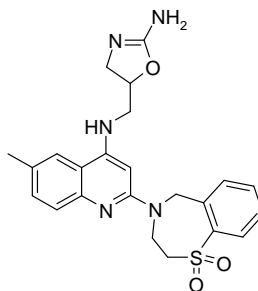
(2R)-2-amino-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-1-ol



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 37-1 en el esquema 14 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina y el (2R)-4-aminometil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 427, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,02 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,68 (dd, J = 6,0, 7,6 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,92 - 3,60 (m, 7 H), 2,45 (s, 3 H).

Ejemplo 38-1

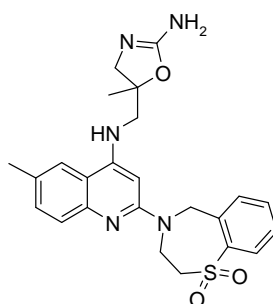
N-[(2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina



A una mezcla del 1-amino-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-2-ol (80 mg, 0,18 mmoles, obtenido de modo similar al ejemplo 9-7) y acetato potásico (89 mg, 0,91 mmoles) en una solución de metanol y agua (7 ml, V/V = 6/1) se le añade a 0°C el bromuro de cianógeno (89 mg, 0,84 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se sigue agitando la mezcla con ácido clorhídrico concentrado (3 ml) durante 1 hora y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y se extrae con diclorometano (15 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por columna flash (metanol al 10% en diclorometano), obteniéndose 32 mg del producto deseado en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 452, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,92 - 7,87 (m, J = 4,6 Hz, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,65 - 7,62 (t, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,49 - 7,45 (t, J = 3,9 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,85 (t, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,46 (ancha s, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,82 - 4,77 (m, J = 4,8 Hz, 1 H), 4,49 (ancha s, 2 H), 3,75 (m, 1 H), 3,63(s, 2 H), 3,52 (m, 3 H), 2,35 (s, 3 H).

15 Ejemplo 38-2

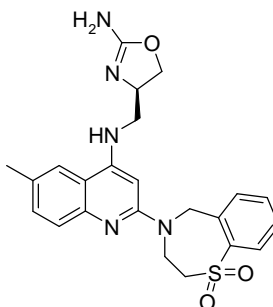
N-[[2-amino-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



20 A una mezcla del 1-amino-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]-2-metilpropan-2-ol (200 mg, 0,45 mmoles, obtenido de modo similar al ejemplo 11-4), acetato potásico (240 mg, 2,4 mmoles), metanol (8 ml) y agua (2 ml) enfriada a 0°C se le añade una solución enfriada de bromuro de cianógeno (52,3 mg, 0,5 mmoles) en metanol (2 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se diluye el residuo con acetato de etilo (50 ml), se lava con agua (50 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 80 mg del producto en forma de polvo blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 466, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,95 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,60 (m, 2 H), 7,46 - 7,39 (m, 2 H), 7,29 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,18 - 5,09 (m, 2 H), 4,51 (ancha s, 2 H), 3,82 (d, J = 11,2 Hz, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 2,57 (m, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 1,62 (s, 3 H).

30 Ejemplo 38-3

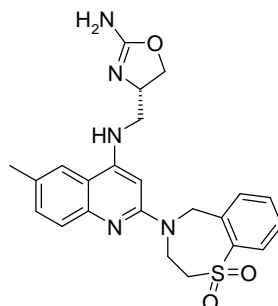
N-[[4R]-2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 38-1 en el esquema 15 empleando el (2R)-2-amino-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-1-ol (obtenido de modo similar al ejemplo 37-2). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 452, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,64 - 7,58 (m, 2 H), 7,47 - 7,41 (m, 2 H), 7,28 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,58 (ancha s, 2 H), 4,40 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,29 (td, J = 5,6, 12,8 Hz, 1 H), 4,20 (dd, J = 6,0, 8,0 Hz, 1 H), 3,58 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,45 - 3,35 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

40 Ejemplo 38-4

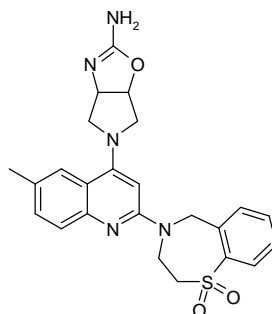
N-[[[(4S)-2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 38-1 en el esquema 15 empleando el (2S)-2-amino-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino]propan-1-ol (obtenido de modo similar al ejemplo 37-1). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 452, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,64 - 7,58 (m, 2 H), 7,47 - 7,41 (m, 2 H), 7,28 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,58 (ancha s, 2 H), 4,40 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,29 (td, J = 5,6, 12,8 Hz, 1 H), 4,20 (dd, J = 6,0, 8,0 Hz, 1 H), 3,58 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,45 - 3,35 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H).
- 10

Ejemplo 38-5

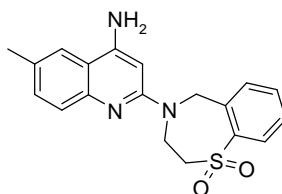
cis-5-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrol[3,4-d][1,3]oxazol-2-amina



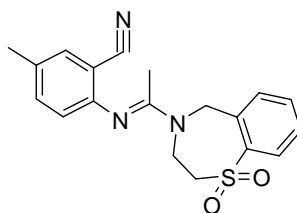
- 15 A una mezcla del cis-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-pirrolidin-3-ol (90 mg 0,20 mmoles, obtenido de modo similar al ejemplo 19-3 en el esquema 7 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y el [cis-4-hidroxi-pirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo, acetato sódico (82 mg, 1,0 mmoles) y metanol (10 ml) se le añade a 0°C el bromuro de cianógeno (105 mg, 1 mmoles). Se agita la mezcla gradualmente de 0°C a temperatura ambiente durante una noche y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el producto puro en forma de sólido. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 464, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,09 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,89 (ancha s, 1 H), 7,79 - 7,70 (m, 2 H), 7,66 - 7,56 (m, 2 H), 6,50 (s, 1 H), 5,89 - 5,84 (m, 1 H), 5,41 (ancha s, 2 H), 4,97-5,02 (m, 1 H), 4,63 (ancha s, 2 H), 4,31 (ancha s, 1 H), 4,12 (ancha s, 1 H), 3,77 (ancha s, 2 H), 3,62 - 3,42 (b, 2 H), 2,54 - 2,48 (m, 3 H).
- 20
- 25

Ejemplo 39

2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina

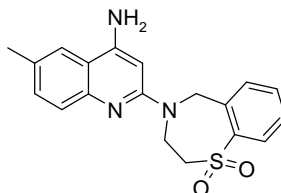


- 30 2-[[[(1E)-1-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etilideno]amino]-5-metilbenzonitrilo



5 A una solución agitada de la 1-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etanona (6,0 g, 25,0 mmoles) en diclorometano seco (100 ml) se le añade a 10°C el oxiclورو de fósforo (2,5 ml, 27,3 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añade una solución del 2-amino-5-metilbenzonitrilo (3,3 g, 25,0 mmoles) en diclorometano seco (40 ml) y se calienta la suspensión resultante a reflujo durante 24 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluye la mezcla reaccionante con agua (50 ml), se basicifica con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico a un pH aproximado de 8. Se extrae la fase acuosa separada con diclorometano (100 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 16% en éter de petróleo), obteniéndose 1,5 g del producto en forma de sólido blanco.

2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina

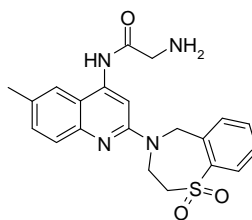


15 En atmósfera de argón se calienta con agitación a 160°C durante 3 horas una mezcla del 2-[[1E)-1-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)etilideno]amino]-5-metil-benzonitrilo (1,5 g, 4,24 mmoles), el cloruro de cinc (578 mg, 4,24 mmoles) y N,N-dimetilacetamida (4 ml). Después se enfría la mezcla reaccionante a 40°C y se le añade una solución acuosa de hidróxido sódico (2 N, 20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, se vierte la mezcla reaccionante sobre agua. Se recoge el sólido formado por filtración y se seca con vacío, obteniéndose 1,5 g del producto en forma de polvo marrón. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 354, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,90 - 7,84 (m, 2 H), 7,66 - 7,62 (m, 2 H), 7,48 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1 H), 6,29 (s, 2 H), 6,23 (s, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,36 (ancha s, 2 H), 3,60 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,34 (s, 3 H).

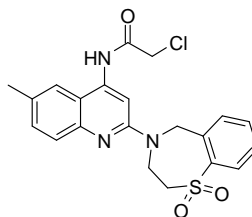
25

Ejemplo 40-1

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]glicinamida



2-cloro-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]acetamida

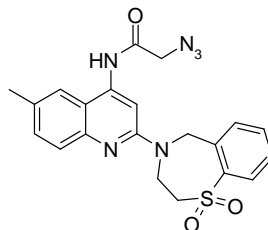


30

35 A una solución de la 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina (500 mg, 1,4 mmoles) en cloroformo (10 ml) se le añaden a temperatura ambiente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,41 ml, 2,8 mmoles) y después el cloruro de cloroacetilo (0,17 ml, 2,1 mmoles). En atmósfera de nitrógeno se calienta la solución resultante con agitación a 70°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (50 ml), se lava con agua (50 ml x 3), se seca con sulfato sódico y se

concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 25% en éter de petróleo), obteniéndose 120 mg del producto en forma de sólido blanco mate.

2-azido-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]acetamida

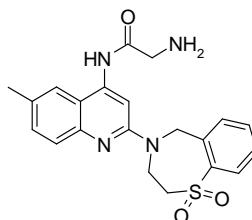


5

A una solución de la 2-cloro-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-acetamida (120 mg, 0,28 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) se le añade la azida sódica (72 mg, 1,1 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 6 horas. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (20 ml), se lava con agua (10 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo al 20% en éter de petróleo), obteniéndose 110 mg del producto en forma de polvo blanco.

10

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]glicinamida



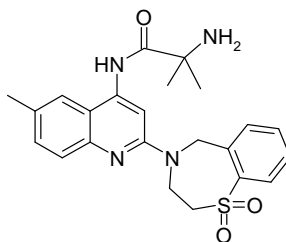
15

A una solución de la 2-azido-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-acetamida (110 mg, 0,25 mmoles) en metanol se le añade paladio al 10% sobre carbón (507 mg). Después de agitar en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche, se filtra la mezcla resultante. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 30 mg del producto en forma de polvo blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,51 (s, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,67 - 7,12 (m, 2 H), 7,57 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,66 (ancha s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 2,52 (s, 3 H).

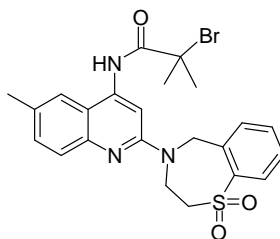
20

25 Ejemplo 40-2

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metilalaninamida



2-bromo-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metilpropanamida

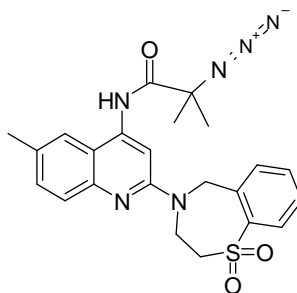


30

A una solución de la 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina (200 mg, 0,566 mmoles) en cloroformo (10 ml) se le añaden trietilamina (0,124 ml) y después el cloruro de 2-bromo-2-metilpropionilo

(286 mg, 1,30 mmoles). Se calienta la mezcla resultante por irradiación de microondas a 110°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se concentra la mezcla con vacío. Se diluye el residuo con acetato de etilo (35 ml), se lava con salmuera y se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose 180 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligero (el rendimiento es del 63%).

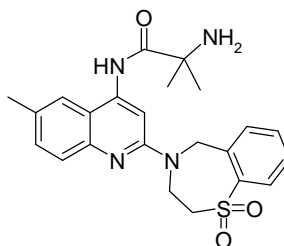
2-azido-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metilpropanamida



10 A una solución de la 2-bromo-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metilpropanamida (160 mg, 0,319 mmoles) en acetonitrilo (15 ml) se le añade la azida sódica (62 mg, 0,958 mmoles). Después de mantenerse a reflujo durante una noche, se concentra la mezcla resultante con vacío. Se diluye el residuo con acetato de etilo (40 ml), se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 160 mg del producto en bruto.

15

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metilalaninamida

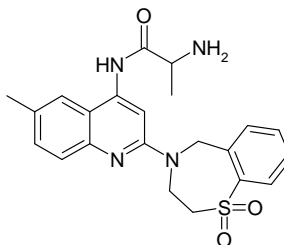


A una solución de la 2-azido-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metilpropanamida (160 mg, 0,345 mmoles) en acetato de etilo (25 ml) se le añade paladio al 10% sobre carbón (100 mg), se desgasifica el matraz y se rellena con hidrógeno (se repite tres veces). Después de agitar en atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante una noche, se filtra la mezcla resultante. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose 110 mg del compuesto epigrafiado (el rendimiento es del 73%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 11,05 (s, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,02 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,37 (m, 3 H), 5,17 (s, 2 H), 4,6 (brs., 2 H), 3,56 (s, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 1,56 (s, 6 H).

25

Ejemplo 40-3

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]alaninamida



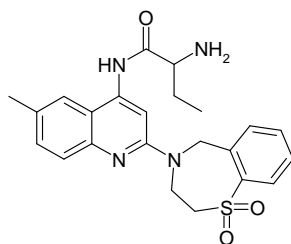
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 40-2 en el esquema 18 empleando la 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina, el cloruro de 2-bromopropionilo y la azida sódica. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,07 - 7,85 (m, 3 H), 7,64 - 7,51 (m, 2 H), 7,46 - 7,35 (m, 2 H), 5,22 - 5,08 (m, 2 H), 4,51 - 4,42 (m, 1 H), 3,65 - 3,53 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,51 - 2,40 (m, 3 H), 1,73 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 1,30 (d, J = 2,78 Hz, 2 H).

35

Ejemplo 40-4

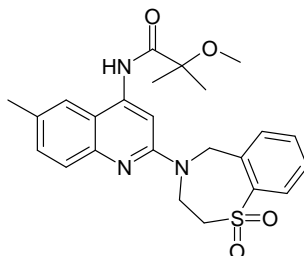
2-amino-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]butanamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 40-2 en el esquema 18 empleando la 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina, el cloruro de 2-bromobutirilo y la azida sódica. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,07 (m, 3 H), 7,53 (m, 2 H), 7,45 (m, 2 H), 5,33 (m, 2 H), 4,32 (m, 1 H), 3,59 (m, 2 H), 3,37 (s, 3 H), 2,44 (m, 2 H), 1,70 (d, J = 8,02 Hz, 1 H), 1,38 (d, J = 2,56 Hz, 2 H), 1,22 (m, 3 H).

Ejemplo 41

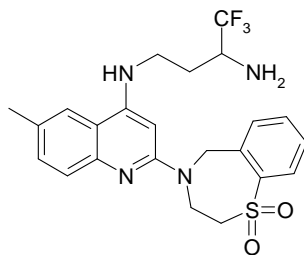
10 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metoxi-2-metilpropanamida



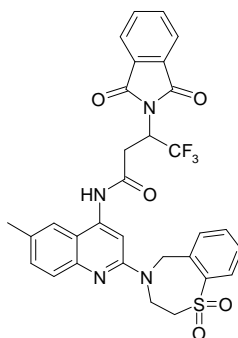
15 A una solución de la 2-bromo-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metilpropanamida (80 mg, 0,159 mmoles, obtenida como del ejemplo 40-2) en metanol (5 ml) se le añade etilamina (1 ml) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante una noche. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se concentra la mezcla resultante con vacío. Se purifica el residuo por CCF preparativa (eluyendo con acetato de etilo al 33% en hexanos), obteniéndose 15 mg del compuesto epigrafiado en forma de polvo ligero (el rendimiento es del 21%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 454, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,94 -7,89 (m, 3 H), 7,58 (m, 2 H), 7,43 - 7,39 (m, 3 H), 5,17 (s, 2 H), 4,50 (ancha s, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 3,50 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 1,56 (s, 6 H).

Ejemplo 42-1

25 N⁻¹-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-4,4,4-trifluorbutanamida

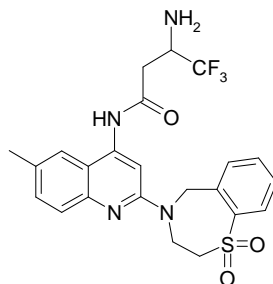


25 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-4,4,4-trifluorbutanamida



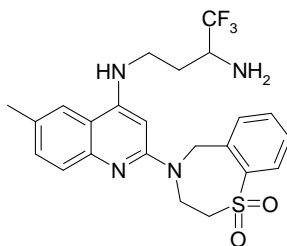
A una solución de la 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina (200 mg, 0,565 mmoles, obtenida de modo similar al del ejemplo 2-1) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se le añaden una solución del cloruro de 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-4,4,4-trifluorbutanoilo (670 mg, 2,3 mmoles) en diclorometano (4 ml) y la N,N-diisopropiletilamina (0,3 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y se calienta a 85°C durante 2 horas más. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se concentra la mezcla resultante con vacío. Se diluye el residuo con agua y se extrae con acetato de etilo (20 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose 230 mg del producto en forma de sólido (el rendimiento es del 66%).

10 3-amino-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-4,4,4-trifluorbutanamida



A una solución de la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-4,4,4-trifluorbutanamida (25 mg, 0,04 mmoles) en etanol (3 ml) se le añade una solución de la metilamina (al 30% en etanol, 0,3 ml). Se calienta la mezcla resultante a 90°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se concentra la mezcla con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con acetato de etilo al 50% en hexanos), obteniéndose 15 mg del compuesto epigrafiado en forma de sólido ligero (el rendimiento es del 80%).

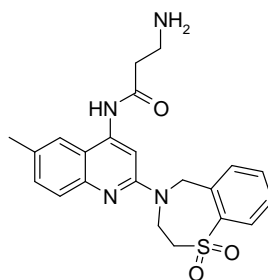
20 N⁻¹-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-4,4,4-trifluorbutano-1,3-diamina



A una solución de la 3-amino-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-4,4,4-trifluorbutanamida (120 mg, 0,245 mmoles) se le añade una solución de un complejo de borano-sulfuro de metilo en sulfuro de metilo (5 M, 1,0 ml). Se calienta la solución resultante a 85°C durante 2 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, se acidifica la mezcla por adición cuidadosa de una solución acuosa de ácido clorhídrico (1 M) a un pH aproximado de 4 y se agita a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla resultante con vacío. Se neutraliza el residuo con una solución acuosa de hidróxido sódico al 10% a pH >9 y se extrae con diclorometano (20 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose 60 mg del producto epigrafiado en forma de sólido (el rendimiento es del 65%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 479, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,65(d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,50 - 7,49 (m, 2 H), 7,38 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 6,06 (s, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 3,63 (m, 3 H), 4,62 (ancha s, 2 H), 3,45 (m, 1 H), 3,33 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,22 (m, 1 H), 2,03 (s, 1 H), 1,82 (m, 1 H).

Ejemplo 42-2

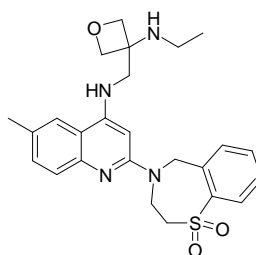
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-beta-alaninamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a la 3-amino-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-4,4,4-trifluorbutanamida del ejemplo 42-1 en el esquema 19 empleando la 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina y el cloruro de 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-propanoilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,00 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,61 - 7,47 (m, 4 H), 7,34 (d, J = 12,13 Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 3,55 (ancha s, 2 H), 3,23 (d, J = 5,56 Hz, 2 H), 2,62 (ancha s, 2 H), 2,44 (ancha s, 3 H), 1,66 - 2,10 (m, 2 H).

Ejemplo 43

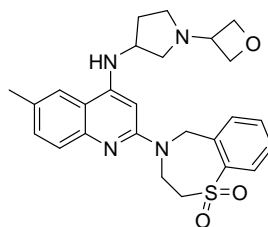
2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N-[[3-(etilamino)oxetan-3-il]metil]-6-metilquinolina-4-amina



A una solución agitada de la N-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina (200 mg, 0,46 mmoles, obtenida de modo similar al ejemplo 2-2), acetaldehído (25,6 μl, 0,46 mmoles) y ácido acético (270 μl) en metanol (8 ml) se le añade por goteo una solución de cianoborhidruro sódico (34 mg, 0,54 mmoles) en tetrahidrofurano (0,5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 12 horas, se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 42 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 20%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 467, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,95 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,89 - 7,87 (t, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,64 - 7,58 (m, J = 6,0 Hz, 2 H), 7,49 - 7,45 (m, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,35 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,27 - 7,24 (m, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,52 (d, 2 H), 4,37 (d, 4 H), 3,62 - 3,45 (t, J = 2,4 Hz, 2 H), 3,58 (d, 2 H), 2,53 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,07 - 1,03 (t, J = 3,6 Hz, 3 H).

Ejemplo 44-1

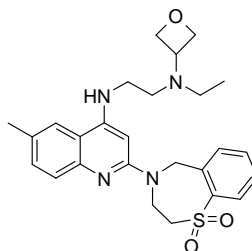
2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]quinolina-4-amina



A una solución de la [2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(pirrolidin-3-il)quinolina-4-amina (21 mg, 0,05 mmoles, obtenida de modo similar al ejemplo 21-4) y la oxetan-3-ona (7,2 mg, 0,10 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añade el ácido acético (8,6 μl, 0,15 mmoles). Después de agitar la mezcla a 55°C durante 1 hora, se añade el triacetoxiborhidruro sódico (21 mg, 0,10 mmoles) a la mezcla. Después de agitar durante 2 horas a 65°C, se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa saturada de carbonato sódico. Se lava la fase orgánica separada con agua, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 10 mg del producto en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 479, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,30 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,68 - 7,64 (t, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,53 - 7,49 (t, J = 3,7 Hz, 2 H), 7,39 (d, J = 1,7 Hz, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,83 - 4,78 (m, J = 4,7 Hz, 2 H), 4,69 - 4,60 (m, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,55 (ancha s, 2 H), 4,37 (s, 1 H), 3,80 - 3,74 (m, J = 4,1 Hz, 1 H), 3,65 - 3,61 (m, J = 4,2 Hz, 2 H), 2,96 - 2,89 (m, J = 6,6 Hz, 2 H), 2,75 - 2,72 (m, J = 3,3 Hz, 1 H), 2,63 - 2,47 (m, J = 15,9 Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,95 (m, 1 H).

Ejemplo 44-2

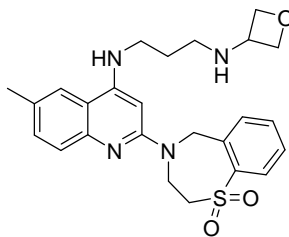
N'-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N-etil-N-(oxetan-3-il)etano-1,2-diamina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 44-1 en el esquema 20 empleando la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N'-etiletano-1,2-diamina (obtenida de modo similar al ejemplo 3-37) y la oxetan-3-ona. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 481, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,66 (t, 2 H), 7,50 (t, 2 H), 7,36 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,68 - 4,50 (m, 6 H), 4,07 - 4,00 (m, 1 H), 3,65 (s, 2 H), 3,45 (t, J = 12,4 Hz, 2 H), 2,84 (t, J = 12,8 Hz, 2 H), 2,73 - 2,67 (m, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,07 (t, 3 H).

Ejemplo 45-1

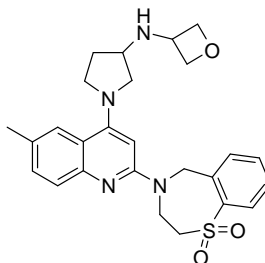
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N'-(oxetan-3-il)propano-1,3-diamina



- 15 A una solución agitada de la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-propano-1,3-diamina (84 mg, 0,2 mmoles, obtenida de modo similar al ejemplo 9-3), la oxetan-3-ona (15 mg, 0,21 mmoles) y la etilidisopropilamina (43 µl, 0,25 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añaden tamices moleculares (4Å, 84 mg) y después el triacetoxiborhidruro sódico (63,6 mg, 0,3 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se le añade otro lote de triacetoxiborhidruro sódico (63,6 mg, 0,3 mmoles) y se calienta la mezcla a reflujo durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante, se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 26 mg de la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N'-(oxetan-3-il)propano-1,3-diamina en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 467, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,68 (t, J = 14,8 Hz, 1 H), 7,58 - 7,51 (m, 2 H), 7,45 (d, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 4,85 (t, J = 3,3 Hz, 2 H), 4,85 (t, J = 13,6 Hz, 2 H), 4,55 (m, 4 H), 4,06 - 4,00 (m, 1 H), 3,67 (s, 2 H), 3,50 (t, J = 13,2 Hz, 2 H), 2,74 (t, J = 13,6 Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,98 - 1,91 (m, 2 H).

Ejemplo 45-2

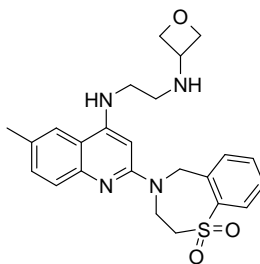
- 30 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N-(oxetan-3-il)pirrolidina-3-amina



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 45-1 en el esquema 20 empleando la 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-pirrolidina-3-amina y la oxetan-3-ona (obtenida de modo similar al ejemplo 25) y la oxetan-3-ona. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 479, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 - 7,97 (m, J = 2,2 Hz, 1 H), 7,83 - 7,80 (t, J = 2,9 Hz, 2 H), 7,64 - 7,60 (m, J = 4,1 Hz, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, J = 4,5 Hz, 2 H), 7,29 - 7,26 (m, J = 2,5 Hz, 1 H), 6,12 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,85 (m, 2 H), 4,56 (m, 4 H), 4,14 (m, 1 H), 3,73 (m, 2 H), 3,60 (m, 3 H), 3,42 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 2,21 (m, 1 H), 1,87 (m, 1 H).

Ejemplo 45-3

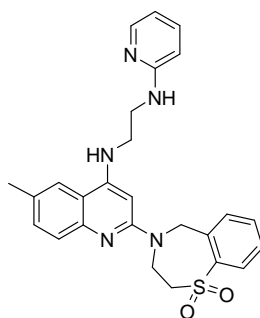
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N'-(oxetan-3-il)etano-1,2-diamina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 45-1 en el esquema 20 empleando la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N'-(oxetan-3-il)etano-1,2-diamina (obtenida de modo similar al ejemplo 9-16) y la oxetan-3-ona. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 453, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,09 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,87 (d, J = 1,7 Hz, 2 H), 7,74 - 7,70 (m, J = 4,0 Hz, 1 H), 7,64 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,61 - 7,54 (m, J = 6,8 Hz, 2 H), 6,03 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,85 (t, J = 3,3 Hz, 2 H), 4,51 (t, J = 3,1 Hz, 4 H), 4,06 (ancha s, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 3,57 (t, J = 3,0 Hz, 2 H), 2,93 (ancha s, 2 H), 2,48 (s, 3 H).

Ejemplo 46

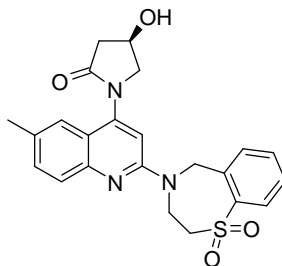
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N'-(piridin-2-il)etano-1,2-diamina



- 15 En atmósfera de nitrógeno se calienta con agitación a 150°C durante 6 horas una mezcla de la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-etano-1,2-diamina (150 mg, 0,38 moles, obtenida de modo similar al ejemplo 9-16), la 2-bromo-piridina (60 mg, 0,38 moles), el tri(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (17,4 mg, 0,019 mmoles), el 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (22 mg, 0,038 mmoles), el carbonato de cesio (247,6 mg, 0,76 mmoles) y N-metilpirolidinona (3 ml). Se diluye la mezcla con acetato de etilo, se lava con agua, se seca con sulfato sódico, se filtra, se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 10 mg de producto en forma de sólido blanco mate. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 474, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,1 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,96 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,54 - 7,39 (m, 5 H), 7,27 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 6,63 - 6,56 (m, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,52 (ancha s, 2 H), 3,69 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,55 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H).

Ejemplo 47-1

(4R)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-4-hidroxipirrolidin-2-ona

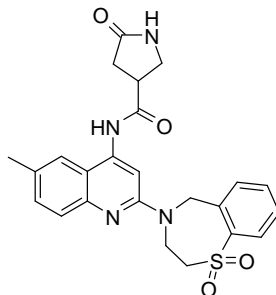


- 30 En un vial de microondas de 10 ml de capacidad se calienta con agitación a 140°C durante 2 horas una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (400 mg, 0,96 moles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1), la (4R)-4-hidroxipirrolidin-2-ona (116,3 mg, 1,15 mmoles), el yoduro de cobre (I) (90 mg, 0,47 mmoles), el carbonato potásico (265 mg, 1,92 mmoles), la trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,1 ml, 0,63 mmoles) y el éter de dimetilo de dietilenglicol (10 ml). Se diluye la mezcla con diclorometano y se lava con agua. Se

extrae de nuevo la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 160 mg de producto en forma de sólido gris. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 438, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 7,96 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,64 (td, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,48 (dd, J = 6,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,40 (m, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 5,51 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 5,55 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,41 (ancha s, 2 H), 4,08 (dd, J = 4,8, 10,0 Hz, 1 H), 3,66 (s, 2 H), 3,52 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 2,87 (dd, J = 6,4, 16,8 Hz, 1 H), 2,36 (dd, J = 2,0, 16,8 Hz, 1 H), 2,36 (s, 3 H).

Ejemplo 47-2

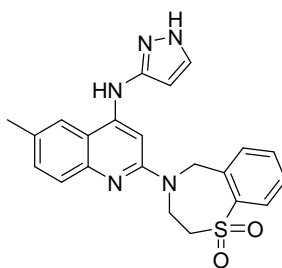
10 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-5-oxopirrolidina-3-carboxamida



En un vial de microondas de 10 ml de capacidad se calienta con agitación con irradiación de microondas a 140°C durante 3 horas una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (500 mg, 1,19 moles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluormetoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1), la 5-oxo-pirrolidina-3-carboxamida (307 mg, 2,39 mmoles), el yoduro de cobre (I) (23 mg, 0,12 mmoles), el carbonato potásico (497 mg, 3,60 mmoles), la trans-N,N'-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,038 ml, 0,24 mmoles) y el éter de dimetilo de dietilenglicol (10 ml). Se diluye la mezcla con diclorometano y se lava con agua. Se extrae de nuevo la fase acuosa con dicloro-metano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 40 mg de la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxamida en forma de sólido ligeramente marrón. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 451, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9,98 (s, 1 H), 7,88 (m, 3 H), 7,81 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,64 (td, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,46 (dd, J = 0,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,42 (ancha s, 2 H), 3,73 - 3,57 (m, 4 H), 3,43 (dd, J = 6,0, 9,6 Hz, 1 H), 3,32 (s, 1 H), 2,48 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 47-3

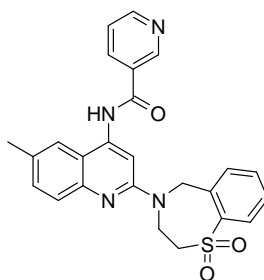
2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(1H-pirazol-3-il)quinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 47-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluormetoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) y la 1H-pirazol-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 420, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,22 (s, 1 H), 8,15 - 8,14 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 8,04 - 8,02 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,90 - 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,85 - 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,71 - 7,70 (m, 1 H), 7,64 - 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,60 - 7,51 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 6,27 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ejemplo 47-4

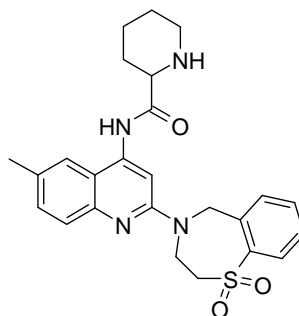
40 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piridina-3-carboxamida



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 47-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) y la piridina-3-carboxamida. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 459, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,17 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,44 - 8,42 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,08 - 8,06 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,99 - 7,96 (d, J = 9,6 Hz, 2 H), 7,90 - 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,70 - 7,48 (m, 4 H), 5,29 (s, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 2,49 (s, 3 H).

10 Ejemplo 47-5

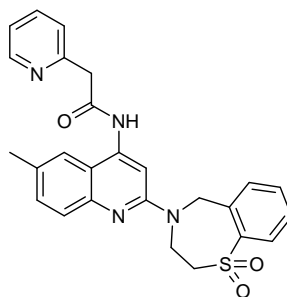
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piperidina-2-carboxamida



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 47-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) y la piperidina-2-carboxamida. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 465, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,33 (s, 1 H), 8,07 - 8,05 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,95 - 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,80 - 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,66 - 7,62 (q, J = 8,8 Hz, 2 H), 7,56 - 7,52 (dd, J = 7,2, 15,6 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 4,34 - 4,31 (dd, J = 2,4, 12,8 Hz, 1 H), 3,74 (s, 2 H), 3,56 - 3,53 (d, J = 12,8 Hz, 1 H), 3,18 - 3,11 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,46 - 2,43 (d, J = 14 Hz, 1 H), 2,07 - 1,99 (m, 2 H), 1,88 - 1,76 (m, 1 H).

Ejemplo 47-6

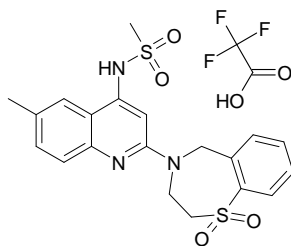
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-(piridin-2-il)acetamida



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 47-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) y la 2-(piridin-2-il)-acetamida. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 473, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,53 (s, 1 H), 8,15 (s, 2 H), 8,06 - 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,85 - 7,54 (m, 8 H), 5,26 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 2,56 (s, 3 H).

Ejemplo 47-7

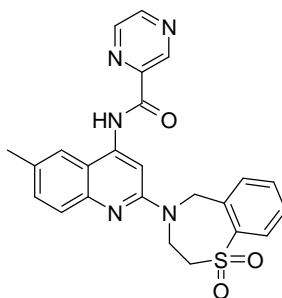
trifluoroacetato de la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]metanosulfonamida



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 47-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluormetoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) y la metanosulfonamida. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 432, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,98 - 7,90 (m, 2 H), 7,88 - 7,82 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,72 - 7,65 (t, J = 2 Hz, 1 H), 7,65 - 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,58 - 7,51 (t, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,48 - 7,42 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,01 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,60 - 4,40 (m, 2 H), 3,82 - 3,75 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,10 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H).

Ejemplo 47-8

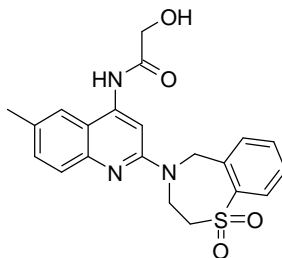
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirazina-2-carboxamida



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 47-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluormetoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) y la pirazina-2-carboxamida. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 460, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 9,53 (s, 1 H), 8,97 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,10 - 8,08 (dd, J = 5,2, 11,2 Hz, 2 H), 7,94 - 7,90 (dd, J = 8,8, 14,8 Hz, 2 H), 7,76 - 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,60 - 7,56 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,70 (s, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 2,56 (s, 3 H).

Ejemplo 47-9

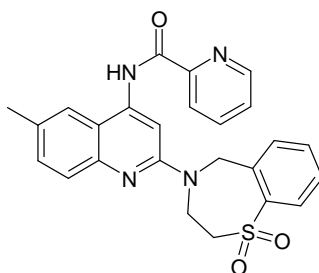
25 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-hidroxiacetamida



- 30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 47-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluormetoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) y la 2-hidroxiacetamida. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 412, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,54 (s, 1 H), 8,05 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,97 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,81 (s, 2 H), 7,70 - 7,66 (m, 2 H), 7,54 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,51 (s, 3 H).

35 Ejemplo 48

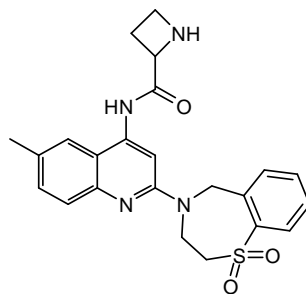
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piridina-2-carboxamida



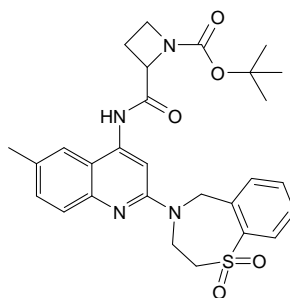
- En un vial de microondas y 5 ml de capacidad, se calienta a 150°C durante 3 horas una mezcla de la amida del ácido piridina-2-carboxílico (99 mg, 0,8 mmoles), el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetra-
- 5 hidro-1,4-benzotiazepina (300 mg, 0,8 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1), la ciclohexano-1,3-diamina (90 mg, 0,08 mmoles), el yoduro de cobre (I) (1,5 mg, 0,008 mmoles), el fosfato potásico (340 mg, 1,6 mmoles) y el 1,4-dioxano (3 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa y SPE, obteniéndose 26 mg del producto deseado (el rendimiento es del 7,1%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 451, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,90 - 8,82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,47 - 8,40 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,20 - 8,13 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 8,13 - 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,92 - 7,85 (m, 2 H), 7,80 - 7,70 (q, J = 8,4 Hz, 3 H), 7,62 - 7,56 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 4,80 - 4,50 (m, 2 H), 3,82 - 3,78 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 2,60 (s, 3 H).
- 10

Ejemplo 49

- 15 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]azetidina-2-carboxamida

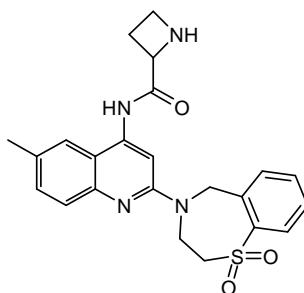


2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]carbamoil]azetidina-1-carboxilato de tert-butilo



- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 48-1 en el esquema 5 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) y el 2-carbamoilazetidina-1-carboxilato de tert-butilo.

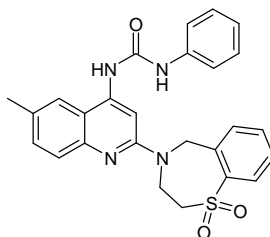
- 25 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]azetidina-2-carboxamida



En un baño de agua-hielo, a una solución del 2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]carbamoyl]azetidina-1-carboxilato de tert-butilo (80 mg, 0,15 mmoles) en acetato de etilo (10 ml) se le añade por goteo una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (4 N, 30 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se concentra la mezcla resultante con vacío y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose la sal del ácido trifluoroacético del producto deseado. Se somete a cromatografía flash la sal del ácido trifluoroacético a través de una columna SPE con metanol. Se concentra el eluyente con vacío y se seca por liofilización, obteniéndose 30,79 mg del producto deseado (el rendimiento es del 47%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 437, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,35 (s, 1 H), 8,04 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,67 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,59 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,53 (t, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,47 - 5,43 (m, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 4,61 (ancha s, 2 H), 4,25 - 4,18 (m, 1 H), 4,14 - 4,10 (m, 1 H), 3,73 (s, 2 H), 3,04 - 2,98 (m, 1 H), 2,76 - 2,72 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H).

15 Ejemplo 50-1

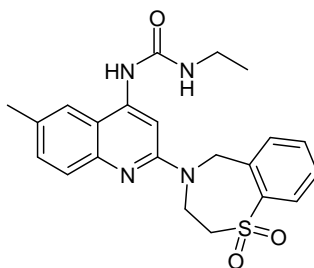
1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-3-fenilurea



A una solución de la 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina (180 mg, 0,5 mmoles, obtenida de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) y la trietilamina (103 mg) en tetrahydrofurano (15 ml) se le añade a 0°C una solución del isocianato-benceno (59,6 mg, 0,5 mmoles) en tetrahydrofurano (5 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche y se calienta a 50°C durante 5 horas más. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa y SPE, obteniéndose 17,6 mg del producto deseado (el rendimiento es del 7,5%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 473, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,55 (s, 1 H), 8,12 - 8,03 (m, 2 H), 7,92 (s, 1 H), 7,86 - 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,76 - 7,68 (m, 2 H), 7,66 - 7,57 (m, 3 H), 7,45 - 7,38 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 7,20 - 7,12 (t, J = 2,0 Hz, 1 H), 5,32 (s, 2 H), 4,61 - 4,40 (m, 2 H), 3,82 - 3,75 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 2,56 (s, 3 H).

30 Ejemplo 50-2

1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-3-etilurea

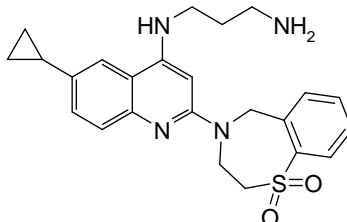


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 50-1 empleando la 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina (obtenida de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) y el isocianato de etilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,44 (s, 1 H), 8,09 - 8,03 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,99 - 7,93 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,80 - 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,72 - 7,62 (m, 2 H), 7,60 - 7,51 (t, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,24

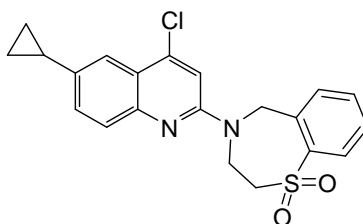
(s, 2 H), 4,62 - 4,50 (m, 2 H), 3,78 - 3,70 (m, 2 H), 3,40 - 3,32 (q, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 1,28 - 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Ejemplo 51

5 N-[6-ciclopropil-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina



1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-ciclopropilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



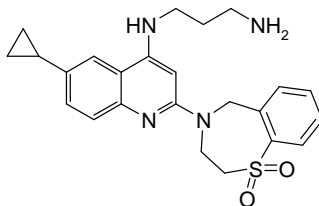
10

En atmósfera inerte de argón, a una solución del 1,1-dióxido de la 4-(6-bromo-4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina (1,0 g, 2,3 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)-quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) en tolueno (150 ml) se le añaden el ácido ciclopropilborónico (200 mg, 2,3 mmoles), el acetato de paladio (52 mg, 0,23 mmoles), el 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (143 mg, 0,23 mmoles) y el carbonato potásico (320 mg, 2,3 mmoles). Después de calentarse a 90°C durante 16 horas, se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano (100 ml), se lava la solución con agua (50 ml × 3), se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (eluyendo con acetato de etilo al 16% en éter de petróleo), obteniéndose 300 mg del producto deseado (el rendimiento es del 33%).

15

20

N-[6-ciclopropil-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina



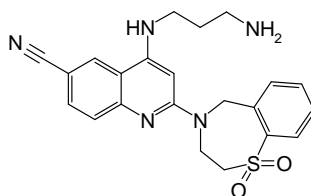
25

En un vial de microondas de 10 ml de capacidad se calienta con agitación por irradiación de microondas a 150°C durante 1,5 horas una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-ciclopropilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (300 mg, 0,75 mmoles) y la propano-1,3-diamina (700 mg, 7,5 mmoles). Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose la sal del ácido trifluoracético del producto deseado. Se somete a cromatografía flash la sal del ácido trifluoracético a través de una columna SPE con metanol. Se concentra el eluyente con vacío y se seca por liofilización, obteniéndose 119,4 mg del producto deseado (el rendimiento es del 36%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 437, RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,05 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,84 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,81 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 7,67 - 7,69 (m, 2 H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,48 (ancha s, 2 H), 3,70 (s, 2 H), 3,59 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,08 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,12 - 2,07 (m, 2 H), 2,05 - 1,98 (m, 1 H), 1,03 (dd, J = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 2 H), 0,78 - 0,76 (m, 2 H).

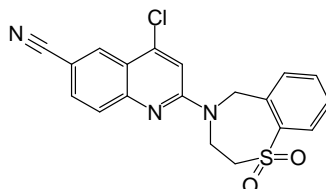
30

Ejemplo 52

35 4-[(3-aminopropil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carbonitrilo



1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-etinilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

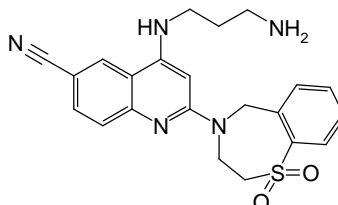


5

En atmósfera de argón, a una solución desgasificada del 1,1-dióxido de la 4-(6-bromo-4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (880 mg, 2 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se añaden el cianuro de cinc (280 mg, 2,4 mmoles) y el tetrakis(tri-fenilfosfina)paladio(0) (232 mg, 0,2 mmoles). Después de mantenerse a reflujo durante 2 horas, se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Después de agitar vigorosamente durante 1 hora, se extrae la fase acuosa separada con acetato de etilo (100 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 0,6 g del producto en bruto.

10

15 4-[(3-aminopropil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carbonitrilo



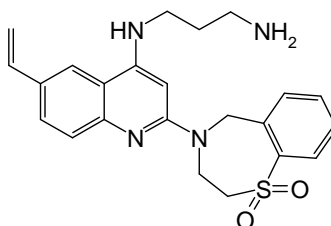
20

En un vial de microondas sellado de 5 ml de capacidad se calienta con agitación por irradiación de microondas a 120°C durante 1,5 horas una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-etinilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (300 mg, 0,7 mmoles), la propano-1,3-diamina (64 mg, 0,8 mmoles), el dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (65 mg, 0,08 mmoles), el 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno (45 mg, 0,08 mmoles), el tert-butóxido sódico (307 mg, 3,2 mmoles) y el 1,4-dioxano (3 ml). Se concentra la mezcla resultante con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa y SPE. Después de la separación SPE, se concentra el líquido eluido con vacío y se seca el residuo por liofilización, obteniéndose 65,2 mg del producto deseado (el rendimiento es del 20 %). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 422, RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,60 (s, 1 H), 8,10 - 8,08 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,99 - 7,86 (m, 3 H), 7,74 - 7,70 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,61 - 7,57 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,05 (s, 2 H), 5,35 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,62 - 3,59 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,14 - 3,10 (t, J = 8 Hz, 2 H), 2,15 - 2,11 (t, J = 7,6 Hz, 2 H).

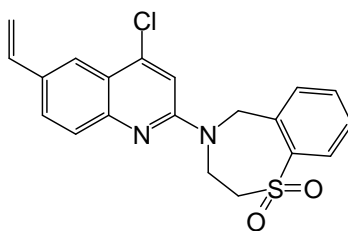
25

30 Ejemplo 53

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etenilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina

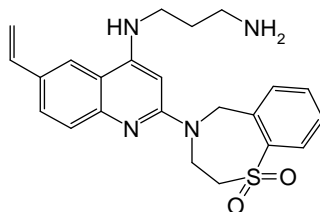


1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-etenilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



En atmósfera de argón, a una solución desgasificada del 1,1-dióxido de la 4-(6-bromo-4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (880 mg, 2 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añaden el tributil(vinil)estaño (760 mg, 2,4 mmoles) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (232 mg, 0,2 mmoles). Después de mantenerse a reflujo durante 2 horas, se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de fluoruro potásico (100 ml). Después de agitar la mezcla vigorosamente durante 1 hora, se extrae la fase acuosa separada con acetato de etilo (100 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 0,4 g del producto en bruto.

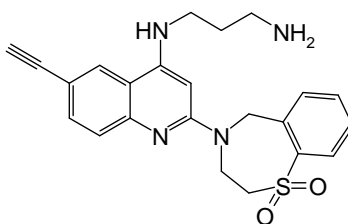
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etenilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina



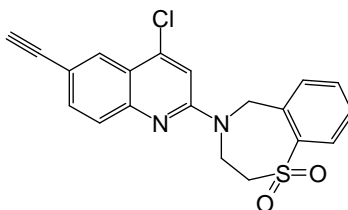
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 52 en el esquema 22 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-etenilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina y la propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 423, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,12 (s, 1 H), 8,05 - 8,02 (q, J = 8 Hz, 1 H), 7,89 - 7,81 (m, 2 H), 7,77 - 7,70 (m, 2 H), 7,56 - 7,54 (t, J = 4,4 Hz, 1 H), 6,80 - 6,74 (m, 1 H), 5,95 - 5,90 (m, 2 H), 5,36 - 5,30 (m, 3 H), 4,51 (s, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,61 - 3,60 (t, J = 3,2 Hz, 2 H), 3,11 - 3,10 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 2,13 - 2,11 (t, J = 5,6 Hz, 2 H).

Ejemplo 54

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etenilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina



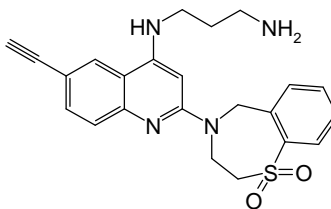
1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-etenilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



En atmósfera de argón, a una solución desgasificada del 1,1-dióxido de la 4-(6-bromo-4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (880 mg, 2 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) en N,N-dimetilformamida (50 ml) se le añaden el tributil(etinil)estaño (760 mg, 2,4 mmoles) y el tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (232 mg, 0,2 mmoles). Después de mantenerse a reflujo durante 2 horas, se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se reparte el residuo entre una mezcla de acetato de etilo (100 ml) y una solución acuosa saturada de fluoruro potásico (100 ml). Después de agitar la mezcla vigorosamente durante 1 hora, se extrae la fase acuosa separada con acetato de etilo

(100 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 0,45 g del producto en bruto.

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina



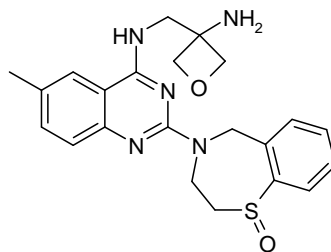
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 52 en el esquema 22 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-etilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina y la propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 421, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,25 (s, 1 H), 8,01 - 7,99 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,94 - 7,92 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,87 - 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,82 - 7,79 (m, 1 H), 7,65 - 7,61 (m, 1 H), 7,50 - 7,47 (m, 1 H), 7,32 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,65 - 3,60 (m, 6 H), 2,70 (s, 3 H), 2,14 - 2,11 (t, J = 5,2 Hz, 2 H).

10

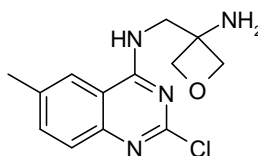
Ejemplo 55-1

N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina



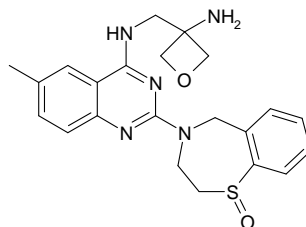
15

N-(3-aminooxetan-3-ilmetil)-2-cloro-6-metilquinazolina-4-amina



20 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una solución de la 2,4-dicloro-6-metilquinazolina (645 mg, 3 mmoles) y la 3-(aminometil)oxetano-3-amina (340 mg, 3,3 mmoles) en metanol (15 ml). Después se concentra la mezcla resultante con vacío, se purifica el residuo por cromatografía de columna (eluyendo con metanol al 10% en diclorometano), obteniéndose el producto deseado.

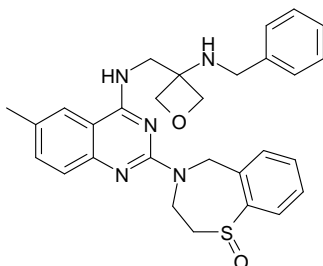
25 N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina



30 Se calienta a 160°C durante 30 minutos una mezcla de la N-(3-aminooxetan-3-ilmetil)-2-cloro-6-metilquinazolina-4-amina (140 mg, 0,5 mmoles) y el 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (270 mg, 1,5 mmoles) en n-butanol (10 ml). Después se concentra la mezcla resultante con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el producto puro en forma de sólido. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 424, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,01 (s, 1 H), 7,83 - 7,79 (m, 2 H), 7,66 - 7,52 (m, 4 H), 5,45 - 5,41 (d, 1 H), 5,10 (ancha s, 1 H), 4,80 - 4,72 (m, 6 H), 4,39 (s, 2 H), 3,51 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

35 Ejemplo 55-2

N-[(3-(bencilamino)oxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina

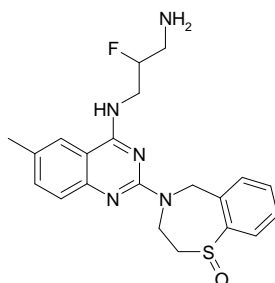


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 55-1 en el esquema 23 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinazolina, la 3-(aminometil)-N-benciloxetano-3-amina y el 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina.

- 5 EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 514, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,06 (s, 1 H), 7,81 - 7,77 (m, 2 H), 7,66 - 7,56 (m, 4 H), 7,47 - 7,45 (m, 2 H), 7,31 - 7,29 (m, 3 H), 5,45 - 5,35 (d, 1 H), 5,10 (ancha s, 1 H), 4,82 - 4,80 (m, 6 H), 4,71 - 4,69 (m, 2 H), 4,16 (s, 2 H), 3,51 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

Ejemplo 55-3

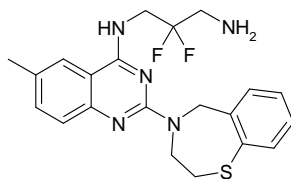
- 10 2-fluor-N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il]propano-1,3-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 55-1 en el esquema 23 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinazolina, la 2-fluorpropano-1,3-diamina y el 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 414, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,79 (s, 1 H), 7,70 - 7,20 (m, 6 H), 5,56 (m, 1 H), 4,85 - 4,55 (m, 3 H), 4,48 - 4,32 (ancha s, 1 H), 3,91 - 3,71 (ancha s, 2 H), 3,40 - 3,11 (m, 2 H), 2,93 - 2,72 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,68 (s, 2 H).

Ejemplo 55-4

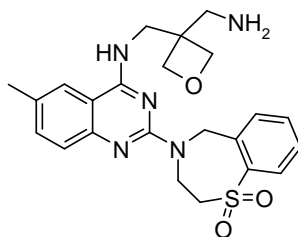
- 20 N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-diamina



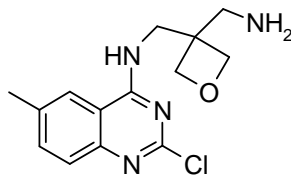
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 55-1 en el esquema 23 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinazolina, la 2,2-difluorpropano-1,3-diamina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 416, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,96 (s, 1 H), 7,80 - 7,68 (m, 1 H), 7,60 - 7,58 (m, 2 H), 7,51 - 7,49 (m, 1 H), 7,30 - 7,27 (t, 1 H), 7,24 - 7,20 (t, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,37 - 4,31 (m, 4 H), 3,51 - 3,49 (m, 4 H), 3,14 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

Ejemplo 56-1

- 30 N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina



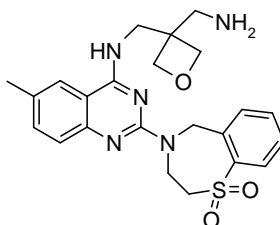
N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-2-cloro-6-metil-quinazolina-4-amina



5 A una mezcla de la oxetano-3,3-diildimetanamina (1,16 g, 10,0 mmoles) y la trietilamina (1,4 ml, 10 moles) en diclorometano (15 ml) se le añade por goteo una solución de la 2,4-dicloro-6-metilquinazolina (500 mg, 2,36 mmoles) en diclorometano (5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se diluye la mezcla resultante con agua (50 ml) y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol al 10% en diclorometano), obteniéndose 300 mg del producto deseado en forma de sólido blanco.

10

N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina

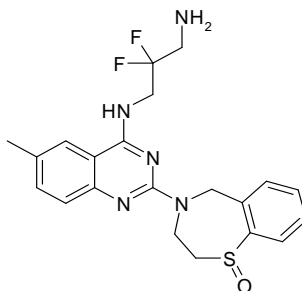


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 55-1 en el esquema 23 empleando la N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-2-cloro-6-metilquinazolina-4-amina y el 1,2-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 454, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,62 (td, J = 7,58, 1,26 Hz, 1 H), 7,50 - 7,37 (m, 2 H), 7,37 - 7,30 (m, 1 H), 5,21 (ancha s, 2 H), 4,66 (d, J = 6,06 Hz, 2 H), 4,57 (d, J = 6,06 Hz, 1 H), 4,51 (d, J = 6,32 Hz, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 3,53 (t, J = 5,05 Hz, 2 H), 3,05 (s, 2 H), 2,40 (s, 3 H).

20

Ejemplo 56-2

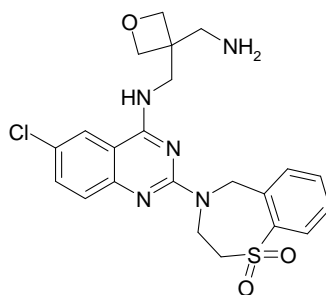
2,2-difluor-N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il]propano-1,3-diamina



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 56-1 en el esquema 23 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinazolina, la 2,2-difluorpropano-1,3-diamina y el 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 432, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (s, 1 H), 7,82 - 7,80 (d, 1 H), 7,74 - 7,69 (m, 2 H), 7,63 - 7,53 (m, 3 H), 5,40 (d, 1 H), 5,10 (m, 1 H), 4,75 (m, 1 H), 4,60 - 4,33 (m, 3 H), 3,63 (m, 4 H), 2,45 (s, 3 H).

30 Ejemplo 56-3

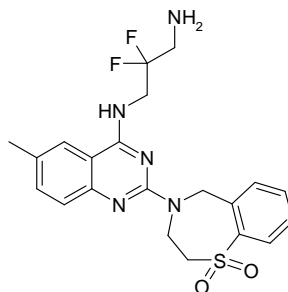
N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 56-1 en el esquema 23 empleando la 2,4,6-tricloroquinazolina, la oxetano-3,3-diildimetanamina y el 1,1-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 474, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 (d, J = 6,82 Hz, 1 H), 7,94 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,66 - 7,59 (m, 1 H), 7,52 - 7,42 (m, 2 H), 7,42 - 7,36 (m, 1 H), 5,21 (ancha s, 2 H), 4,69 - 4,56 (m, 5 H), 4,51 (d, J = 6,32 Hz, 2 H), 4,05 (ancha s, 2 H), 3,52 (t, J = 5,05 Hz, 2 H), 3,04 (s, 2 H).

Ejemplo 56-4

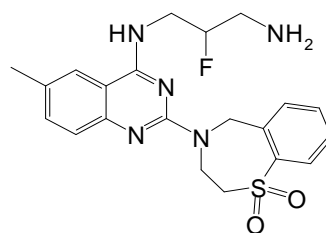
- 10 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-diamina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 56-1 en el esquema 23 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinazolina, la 2,2-difluorpropano-1,3-diamina y el 1,1-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 448, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,06 - 8,04 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,84 - 7,82 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,72 - 7,67 (m, 2 H), 7,63 - 7,58 (m, 1 H), 7,56 - 7,54 (dd, J = 1,2, 8 Hz, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 4,44 - 4,37 (t, J = 14 Hz, 2 H), 3,72 - 3,64 (m, 4 H), 2,46 (s, 3 H).

Ejemplo 56-5

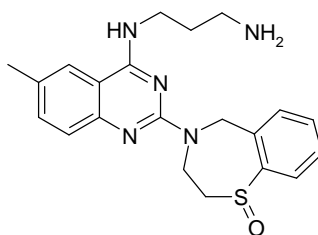
- 20 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]-2-fluorpropano-1,3-diamina



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 56-1 en el esquema 23 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinazolina, la 2-fluorpropano-1,3-diamina y el 1,1-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 430, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,06 - 8,04 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,81 - 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,69 - 7,65 (t, J = 8 Hz, 2 H), 7,60 - 7,53 (m, 2 H), 5,32 (s, 2 H), 5,17 - 5,03 (d, J = 28 Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,20 - 3,92 (m, 2 H), 3,67 (s, 2 H), 3,47 - 3,36 (m, 2 H), 2,44 (s, 3 H).

Ejemplo 56-6

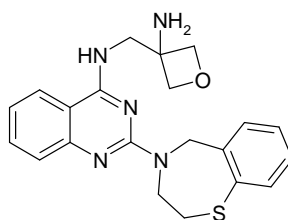
- 30 N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il]propano-1,3-diamina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 56-1 en el esquema 23 empleando la 2,4-dicloro-6-metil-quinazolina, la propano-1,3-diamina y el 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 396, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,92 (s, 1 H), 7,81 - 7,79 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,74 - 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,64 - 7,50 (m, 4 H), 5,43 - 5,39 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 5,12 - 5,05 (m, 1 H), 4,81 - 4,72 (m, 1 H), 4,53 - 4,46 (m, 2 H), 3,84 - 3,82 (m, 2 H), 3,52 - 3,48 (m, 2 H), 3,31 - 3,29 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,17 - 2,11 (m, 2 H).

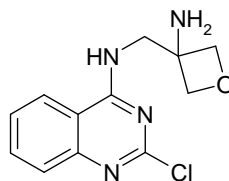
Ejemplo 57-1

N-[(3-aminooxetan-3-yl)methyl]-2-(2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina

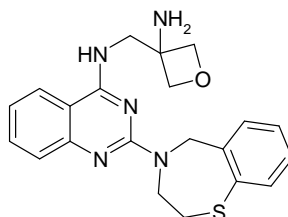


10

N-[(3-aminooxetan-3-yl)methyl]-2-cloroquinazolina-4-amina



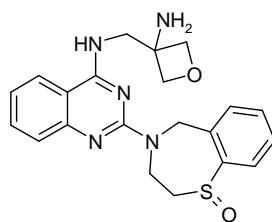
- 15 A una solución de la 2,4-dicloroquinazolina (1,0 g, 5,024 mmoles) en metanol (15 ml) se le añaden la 3-(aminometil)oxetano-3-amina (855 mg, 60%, 5,024 mmoles) y la tri-etilamina (101 mg, 1,005 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se concentra la mezcla con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose 1,2 g del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 92%).
- 20 N-[(3-aminooxetan-3-yl)methyl]-2-(2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina



- 25 A una solución de la N-[(3-aminooxetan-3-yl)methyl]-2-cloroquinazolina-4-amina (200 mg, 0,756 mmoles) en la N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añaden la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (125 mg, 0,756 mmoles) y la trietilamina (230 mg, 2,268 mmoles). Después de calentarse por irradiación de microondas a 130°C durante 4 horas, se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 42 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 14%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 394, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,75 - 7,73 (t, J = 6,4, 1,2 Hz, 1 H), 7,56 - 7,53 (m, 1 H), 7,52 - 7,47 (m, 2 H), 7,43 - 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,24 - 7,20 (m, 1 H), 7,15 - 7,08 (m, 2 H), 5,06 (s, 2 H), 4,69 - 4,67 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 4,55 - 4,53 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 2,97 - 2,95 (t, J = 4,8, 4,4 Hz, 2 H).
- 30

Ejemplo 57-2

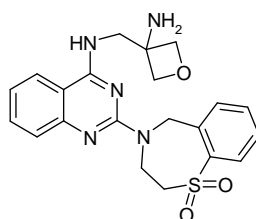
N-[(3-aminooxetan-3-yl)methyl]-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57-1 en el esquema 23 empleando la 2,4-dicloroquinazolina, la 3-(aminometil)oxetano-3-amina y el 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 410, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,91 - 7,90 (t, J = 7,2, 0,8 Hz, 1 H), 7,81 - 7,74 (m, 2 H), 7,58 - 7,54 (m, 1 H), 7,51 - 7,43 (m, 3 H), 7,16 - 7,12 (m, 1 H), 5,32 - 5,28 (d, J = 15,2 Hz, 2 H), 4,68 - 4,53 (m, 6 H), 4,10 (s, 2 H), 3,37 - 3,34 (m, 2 H).

Ejemplo 57-3

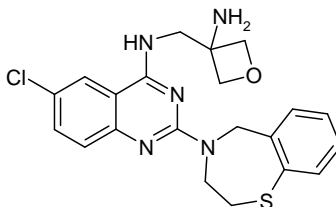
- 10 N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57-1 en el esquema 23 empleando la 2,4-dicloroquinazolina, la 3-(aminometil)oxetano-3-amina y el 1,1-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 426, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 - 7,93 (m, 1 H), 7,91 - 7,88 (m, 2 H), 7,64 - 7,60 (m, 1 H), 7,57 - 7,51 (m, 1 H), 7,48 - 7,41 (m, 2 H), 7,15 - 7,11 (m, 1 H), 5,24 (s, 2 H), 4,67 - 4,54 (m, 6 H), 4,09 (s, 2 H), 3,55 - 3,50 (m, 2 H).

Ejemplo 57-4

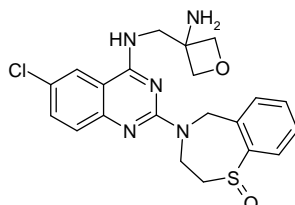
- 20 N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57-1 en el esquema 23 empleando la 2,4,6-tricloroquinazolina, la 3-(aminometil)oxetano-3-amina y la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 428, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,18 (s, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,51 - 7,44 (m, 2 H), 7,27 - 7,21 (m, 2 H), 7,16 - 7,12 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 4,50 - 4,35 (m, 5 H), 3,97 - 3,80 (m, 2 H), 2,96 - 2,87 (m, 2 H), 2,69 - 2,67 (m, 1 H), 2,35 - 2,33 (m, 1 H), 2,10 (s, 2 H).

Ejemplo 57-5

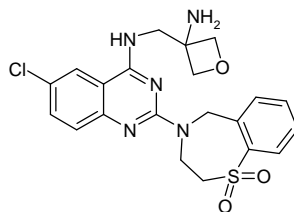
- 30 N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57-1 en el esquema 23 empleando la 2,4,6-tricloroquinazolina, la 3-(aminometil)oxetano-3-amina y el 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 444, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,57 (s, 1 H), 8,01 - 7,73 (m, 2 H), 7,52 - 7,40 (m, 4 H), 5,31 - 5,28 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,66 - 4,53 (m, 6 H), 4,08 (s, 2 H), 3,51 - 3,50 (m, 2 H), 1,36 - 1,31 (m, 1 H).

Ejemplo 57-6

N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina



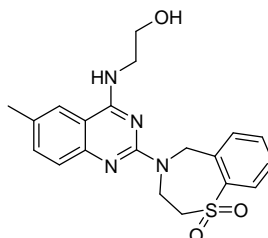
5

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57-1 en el esquema 23 empleando la 2,4,6-tricloroquinazolina, la 3-(aminometil)oxetano-3-amina y el 1,1-dioxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 460, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,00 - 7,98 (t, J = 2,0, 4,8 Hz, 2 H), 7,91 - 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,64 - 7,60 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,51 - 7,44 (m, 2 H), 7,40 - 7,38 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,65 - 4,62 (t, J = 6,4, 5,6 Hz, 4 H), 4,56 - 4,54 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 3,54 - 3,51 (t, J = 5,2, 4,8 Hz, 2 H).

10

Ejemplo 57-7

2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]amino]etanol



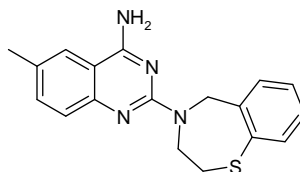
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 57-1 en el esquema 23 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinazolina, la 2-aminoetanol y el 1,1-dioxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 410, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,63 - 7,59 (m, 2 H), 7,44 (td, J = 0,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,58 (ancha s, 2 H), 3,82 - 3,78 (m, 4 H), 3,53 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H).

20

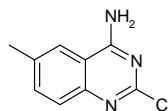
Ejemplo 58

2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolina-4-amina



25

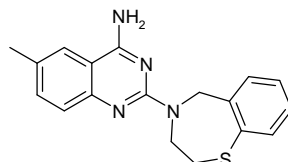
2-cloro-6-metilquinazolina-4-amina



30

En un baño de hielo se agita durante 2 horas una mezcla de la 2,4-dicloro-6-metilquinazolina (500 mg, 2,348 mmol) y una solución de amoníaco en tetrahidrofurano (20 ml, 3,0 M). Se concentra la mezcla resultante con vacío, obteniéndose 454 mg del producto en bruto en forma de sólido blanco.

2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolina-4-amina



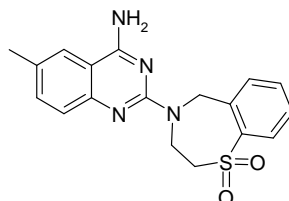
35

A una solución de la 2-cloro-6-metilquinazolina-4-amina (454 mg, 2,345 mmoles) en n-butanol (5 ml) se le añade la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (388 mg, 2,345 mmoles). Después de calentarse por irradiación de microondas a 150°C durante 1,5 horas, se filtra la mezcla reaccionante, se recoge el sólido y se lava con éter, obteniéndose 756 mg del producto en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 323, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm

7,92 (s, 1 H), 7,83 - 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,62 - 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,53 - 7,49 (m, 2 H), 7,29 - 7,25 (m, 1 H), 7,22 - 7,19 (m, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 2,98 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H).

Ejemplo 59

2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina



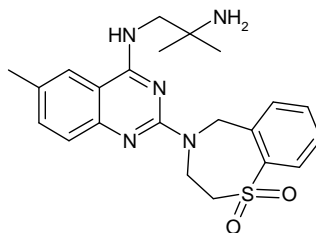
10

A una solución del Oxone (670 mg, 1,117 mmoles) en agua (2,5 ml), que se enfría en un baño de hielo por debajo de 0°C, se le añaden por goteo una solución de la 2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina (300 mg, 0,930 mmoles) en metanol (15 ml) y tetrahidrofurano (3 ml). Se agita la mezcla resultante por debajo de 0°C durante 2 horas. Se recoge el precipitado formado por filtración, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 355, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,91 - 7,86 (m, 2 H), 7,77 (s, 1 H), 7,64 - 7,60 (t, J = 16,0 Hz, 1 H), 7,51 - 7,48 (m, 2 H), 7,37 - 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 2,31 (s, 3 H).

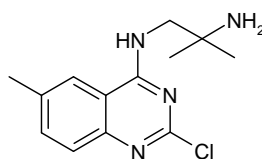
15

Ejemplo 60

N¹-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolín-4-il]-2-metilpropano-1,2-diamina



N¹-(2-cloro-6-metilquinazolín-4-il)-2-metilpropano-1,2-diamina

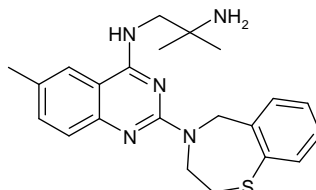


25

Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora una solución de la 2,4-dicloro-6-metilquinazolina (500 mg, 2,35 mmoles) y la 2-metilpropano-1,2-diamina (365 µl, 3,52 mmoles) en metanol (10 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (30 ml) y se agita durante 30 minutos. Se recoge el sólido formado por filtración y se seca con vacío, obteniéndose 500 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 80,6%).

30

N¹-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolín-4-il]-2-metilpropano-1,2-diamina

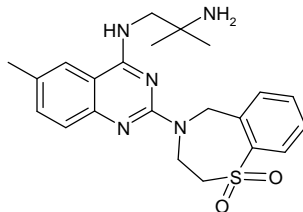


35

Se calienta en el sintetizador de microondas a 160°C durante 2 horas una mezcla de la N¹-(2-cloro-6-metilquinazolín-4-il)-2-metilpropano-1,2-diamina (300 mg, 1,14 mmoles), la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (226 mg, 1,25 mmoles) y el n-butanol (3 ml). Se concentra la mezcla resultante con vacío. Se purifica el residuo por cromato-

grafía de columna flash (eluyendo con metanol del 0 al 10% en di-clorometano), obteniéndose 300 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 67%).

N⁻¹-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]-2-metilpropano-1,2-diamina



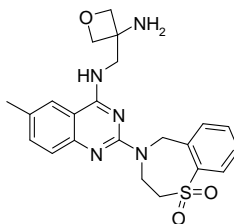
5

A una solución agitada de la N⁻¹-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]-2-metilpropano-1,2-diamina (240 mg, 0,61 mmoles) en diclorometano (15 ml) se le añade a 0°C el ácido 3-cloroperoxi-benzoico (263 mg, 1,53 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 20 minutos, se lava la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol al 10% en diclorometano), obteniéndose 100 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 38,6%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 426, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,60 (t, J = 2,7 Hz, 1 H), 7,47 - 7,40 (m, J = 6,9 Hz, 2 H), 7,36 - 7,33 (m, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,58 (ancha s, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 3,52 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 1,30 (s, 6 H).

15

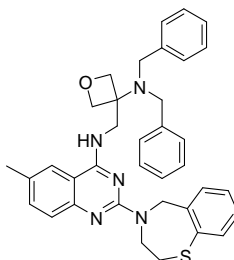
Ejemplo 61-1

N-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina



20

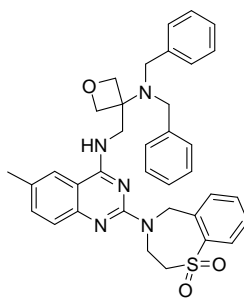
N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil]-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina



25 En un vial de microondas de 30 ml se calienta con agitación a 150°C durante 2 horas una mezcla de la (2-cloro-6-metilquinazolin-4-il)-[3-(dibencilamino)oxetan-3-ilmetil]-amina (2 g, 4,4 mmoles, obtenida de modo similar a la N-(3-aminooxetan-3-ilmetil)-2-cloro-6-metilquinazolina-4-amina del ejemplo 55-1), 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (720 mg, 4,4 mmoles), trietilamina (1,2 ml, 8,6 mmoles) y N,N-dimetil-formamida (20 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 1,7 g del producto en forma de sólido blanco.

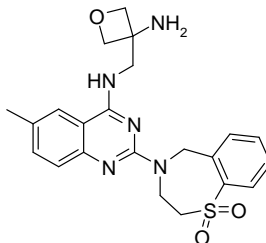
30

N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina



5 A una solución de la N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-yl]metil]-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina (1,7 g, 2,89 mmoles) en diclorometano (30 ml) se le añade a 0°C el ácido 3-cloroperbenzoico (del 75%, 1,33 g, 5,8 mmoles). Se agita la mezcla resultante durante 1 hora dejando que la temperatura suba lentamente a temperatura ambiente. Se lava la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de carbonato sódico, una solución acuosa saturada de sulfito sódico y salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 1,4 g del producto en forma de sólido blanco.

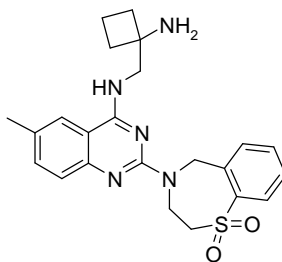
10 N-[(3-aminooxetan-3-yl)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina



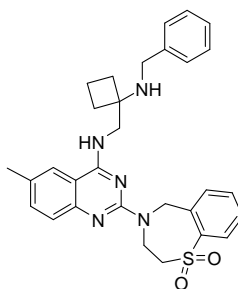
15 A una solución de la N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-yl]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina (1,4 g, 2,26 mmoles) en metanol se le añade el hidróxido de paladio (al 20% sobre carbón, 200 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche con presión de hidrógeno, se filtra la mezcla resultante. Se concentra el líquido filtrado con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 300 mg del producto en forma de espuma blanca mate. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 440, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,97 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,58 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,44 - 7,34 (m, 3 H), 5,21 (s, 2 H), 4,66 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,60 (ancha s, 2 H), 4,56 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,52 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H).

Ejemplo 61-2

N-[(1-aminociclobutil)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina

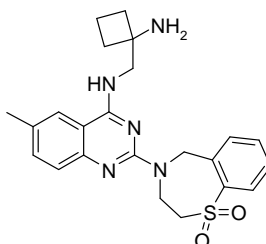


25 N-[(1-bencilamino-ciclobutil)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a la N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina del ejemplo 61-1 del esquema 24 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinazolina, 1-(aminometil)-N-dibencilciclobutanamina y 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina.

N-[(1-aminociclobutil)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina

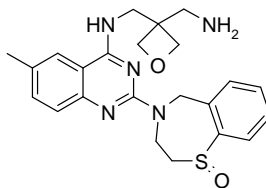


10 Se agita a temperatura ambiente durante 24 horas con presión de hidrógeno una mezcla de la N-[(1-bencilamino)ciclo-butil]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina (220 mg, 0,417 mmoles), hidróxido de paladio al 10 % sobre carbón (30 mg), ácido trifluoracético (160 μ l) y metanol (20 ml). Se filtra la mezcla resultante y se ajusta el pH del líquido filtrado a 8-9 por adición de una solución de amoníaco en metanol (7 M) y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 105 mg del producto en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 438, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,86 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,47 - 7,32 (m, 3 H), 5,33 (s, 2 H), 4,58 (ancha s, 2 H), 3,84 (s, 2 H), 3,53 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,21 (m, 2 H), 2,04 - 1,97 (m, 2 H), 1,91 - 1,82 (m, 2 H).

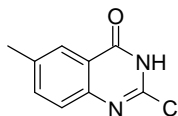
15

Ejemplo 62-1

20 N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina



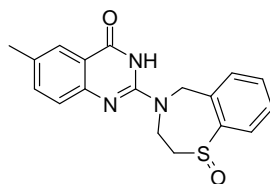
2-cloro-6-metilquinazolín-4(3H)-ona



25 A una solución de la 2,4-dicloro-6-metilquinazolina (2,13 g, 10 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añade hidróxido sódico (2 N, 20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se enfría la mezcla reaccionante y se acidifica a pH 5 con ácido acético. Se recoge el sólido formado por filtración, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose 1,7 g del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 87,6%).

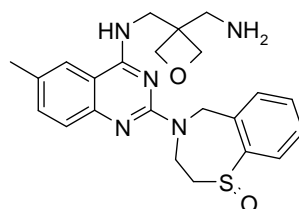
30

6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-4(3H)-ona



5 A una solución agitada de la 2-cloro-6-metilquinazolín-4(3H)-ona (15 g, 77,3 mmoles) y el 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (16,8 g, 103 mmoles) en tolueno (200 ml) se le añade la trietilamina (16,1 ml, 116 mmoles). Después de mantener en ebullición a reflujo durante una noche, se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente. Se recoge el sólido formado por filtración, se lava con etanol (50 ml) y acetato de etilo (100 ml) y se seca con vacío, obteniéndose 21,0 g del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 80%).

N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolína-4-amina

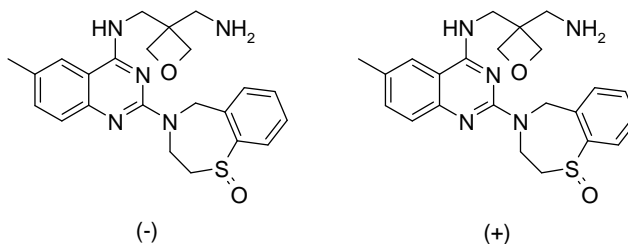


10

15 A una solución de la 6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-4(3H)-ona (10 g, 29,5 mmoles) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(di-metilamino)fosfonio (16,9 g, 38,3 mmoles) en N,N-dimetilformamida (140 ml) se le añade a temperatura ambiente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (6,7 g, 44,2 mmoles). Después de agitar durante 10 minutos se le añade la (3-aminometil-oxetan-3-il)-metilamina (5,1 g, 44,2 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 horas y se diluye con agua (150 ml). Se separa la fase acuosa, se extrae con acetato de etilo (100 ml x 6). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol al 10 % en diclorometano), obteniéndose 9,0 g del producto impuro (la pureza es del 90%). Se purifica el producto impuro por HPLC preparativa, obteniéndose 6,0 g del producto deseado en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 438, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,02 (s, 1 H), 7,82 - 7,79 (m, 2 H), 7,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,57 (m, 3 H), 5,44 (d, 1 H), 5,13 (ancha s, 1 H), 4,77 (ancha s, 1 H), 4,66 - 4,59 (m, 4 H), 4,51 (ancha s, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 3,55 (ancha s, 2 H), 3,44 (s, 2 H), 2,44(s, 3 H).

25 Ejemplo 62-2 y ejemplo 62-3

(-)-N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-[[1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinazolína-4-amina y (+)-N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-[[1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinazolína-4-amina

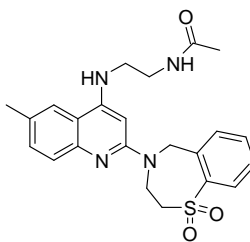


30

35 Por separación quiral de los compuestos del ejemplo 62-1 (columna: IA; caudal: 15 ml/min; gradiente: hexano al 50 % en etanol con un 0,4% de trietilamina) se obtiene la (-)- N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-[[1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinazolína-4-amina, EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 438 y la (+)-N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-[[1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinazolína-4-amina, EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 438.

Ejemplo 62-4 y ejemplo 62-5

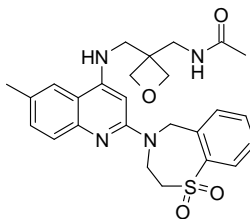
N⁻4⁻-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolín-4-il]-2-fluorbutano-1,4-diamina y N⁻1⁻-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolín-4-il]-2-fluorbutano-1,4-diamina



5 A una solución de la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina (39 mg, 0,1 mmoles, obtenida de modo similar al ejemplo 9-11) en diclorometano (5 ml) se le añade a 0°C el anhídrido acético (12 mg, 0,12 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentra con vacío. Se diluye el residuo con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y se extrae con diclorometano (10 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (10 ml), se secan con sulfato sódico, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol al 10 % en diclorometano), obteniéndose 21 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 48%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,16 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 1,8 Hz, 2 H), 7,86 (d, J = 1,9 Hz, 1 H), 7,62 (t, J = 3,6 Hz, 2 H), 7,46 (t, J = 3,8 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,84 (s, 1 H), 6,20 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,43 (ancha s, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,32 (m, 4 H), 2,34 (s, 3 H), 1,89 (s, 3 H).

15 Ejemplo 63-2

N-[[3-([2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino)metil]oxetan-3-il]metil]acetamida

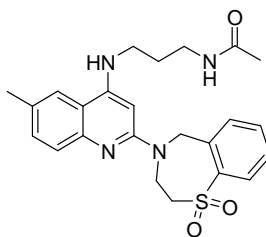


20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 63-1 del esquema 25 empleando la N-[[3-(aminometil)-oxetan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina (obtenida de modo similar al ejemplo 3-50) y anhídrido acético. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 495, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,00 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,66 (t, 2 H), 7,46 (t, 2 H), 7,32 - 7,30 (m, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,56 - 4,51 (m, 6 H), 3,67 (d, 4 H), 3,60 (t, J = 9,6 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,06 (s, 3 H).

25

Ejemplo 63-3

N-(3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propil)acetamida

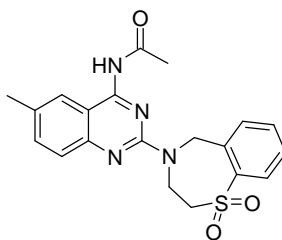


30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 63-1 del esquema 25 empleando la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-propano-1,3-diamina (obtenida de modo similar al ejemplo 9-3) y anhídrido acético. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 453, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,00 - 7,97 (m, 1 H), 7,81 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,76 - 7,64 (m, 2 H), 7,46 - 7,42 (m, 2 H), 7,30 - 7,28 (m, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,54 (ancha s, 2 H), 3,58 (t, 2 H), 3,36 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H), 2,00 (s, 3 H), 1,94 - 1,87 (m, 2 H).

35

Ejemplo 63-4

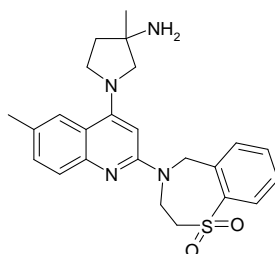
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]acetamida



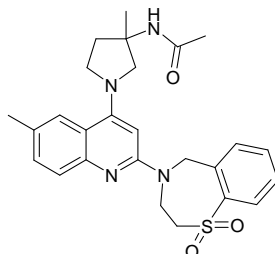
En atmósfera de nitrógeno se calienta con agitación a 110°C durante 2 horas una mezcla de la 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina (50 mg, 0,14 mmoles, obtenida de modo similar al ejemplo 59) y anhídrido acético (2 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se lava con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 30 mg del producto en forma de polvo blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 397, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,87 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,56 (m, 3 H), 7,28 (m, 1 H), 7,21 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H), 4,48 (s, 2 H), 2,99 (s, 2 H), 2,47 (s, 6 H).

Ejemplo 64

1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-il]-3-metilpirrolidina-3-amina

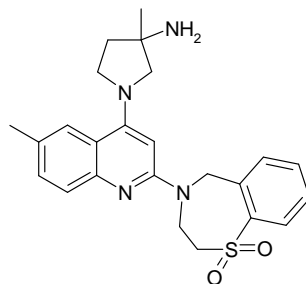


N-{1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-il]-3-metilpirrolidina-3-il}-acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 3-1 del esquema 26 empleando el 1,1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (obtenida de modo similar a la del ejemplo 2-1) y N-(3-metilpirrolidina-3-il)acetamida.

1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-il]-3-metilpirrolidina-3-amina

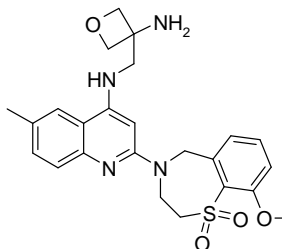


Se calienta con agitación a 100°C durante 16 horas una mezcla de N-{1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-il]-3-metilpirrolidina-3-il}-acetamida (102 mg, 0,21 mmoles) y ácido clorhídrico (2 N, 120 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se ajusta el pH de la mezcla reaccionante a 9 con una solución acuosa saturada de carbonato potásico y se extrae con diclorometano (200 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 2,6 mg del producto (el rendimiento es del 2,8%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 437, RMN-H¹ (400 MHz,

CD₃OD) δ ppm 8,10 - 8,08 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,85 - 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,76 - 7,71 (m, 2 H), 7,60 - 7,58 (m, 2 H), 5,92 (s, 1 H), 5,31 (s, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 4,22 - 3,97 (m, 4 H), 3,75 - 3,73 (d, J = 8 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H), 3,11 - 3,08 (m, 2 H), 2,47 - 2,31 (m, 2 H), 1,63 (s, 3 H).

5 Ejemplo 65

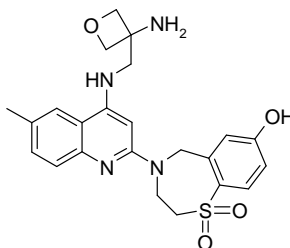
N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(9-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



10 En un vial de microondas de 5 ml sellado se calienta con agitación a 100°C por irradiación de microondas durante 20 minutos una mezcla de la N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(9-fluor-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina (20 mg, 0,044 mmoles, obtenida de modo similar al ejemplo 1-4), metóxido sódico (24 mg, 0,44 mmoles) y metanol (2 ml). Se concentra la mezcla resultante con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 6 mg del producto (el rendimiento es del 29%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 469, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,67 (s, 1 H), 7,62 - 7,52 (m, 1 H), 7,47 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,41 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,46, 1,89 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 5,99 (s, 1 H), 5,08 (s, 2 H), 4,63 - 4,49 (m, 4 H), 4,31 (t, J = 5,56 Hz, 2 H), 3,98 - 3,81 (m, 5 H), 3,54 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ejemplo 66

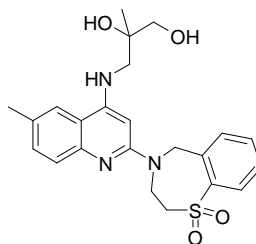
4-(4-[[[(3-aminooxetan-3-il)metil]amino]-6-metilquinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-7-ol, 1,1-dióxido



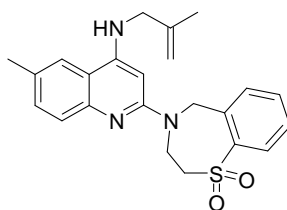
20 En un vial de microondas de 5 ml sellado se calienta con agitación a 100°C por irradiación de microondas durante 20 minutos una mezcla de N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina (20 mg, 0,044 mmoles, obtenida de modo similar al ejemplo 1-5), hidróxido potásico (24 mg, 0,44 mmoles) y sulfóxido de dimetilo (2 ml). Se purifica la mezcla resultante por HPLC preparativa, obteniéndose 6 mg del producto (el rendimiento es del 30%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 455, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,77 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,31 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 7,18 (d, J = 2,53 Hz, 1 H), 6,72 (dd, J = 8,59, 2,27 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 4,68 (d, J = 6,57 Hz, 2 H), 4,61 (d, J = 6,57 Hz, 2 H), 3,66 (s, 2 H), 3,50 (ancha s, 2 H), 3,30 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

30 Ejemplo 67

3-[[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]-2-metilpropano-1,2-diol

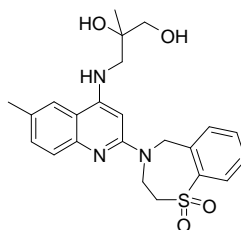


2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(2-metilprop-2-en-1-il)quinolina-4-amina



Se calienta con agitación a 160°C durante 36 horas una solución de la el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (372,0 mg, 1,0 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) y 2-metilprop-2-en-1-amina (213,0 mg, 3,0 mmoles) en 1-metil-2-pirrolidinona (1,0 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (50 ml × 2), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose 407,0 mg del producto en forma de sólido ligeramente amarillo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 408.

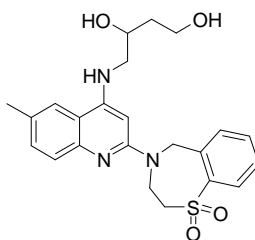
3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]-2-metilpropano-1,2-diol



Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora una solución de 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(2-metilprop-2-en-1-il)quinolina-4-amina (200,0 mg, 0,49 mmoles), N-óxido de 4-metilmorfolina monohidratado (67,2 mg, 0,58 mmoles) y tetróxido de osmio (6,4 mg, 0,024 mmoles) en acetona (10 ml). Se trata con bisulfito sódico y se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (50 ml × 2), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 25,1 mg del producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (el rendimiento es del 11,6%), EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 442, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,96 (dd, J = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,89 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,60 (td, J = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,50 - 7,34 (m, 2 H), 7,28 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,22 (s, 1 H), 5,13 (ancha s, 2 H), 4,52 (ancha s, 2 H), 3,66 - 3,46 (m, 4 H), 3,40 (s, 2 H), 3,33 (dt, J = 3,28, 1,64 Hz, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 1,31 (s, 3 H).

Ejemplo 68

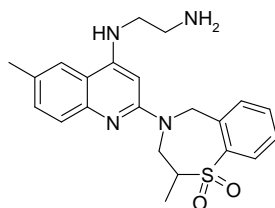
4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]butano-1,3-diol



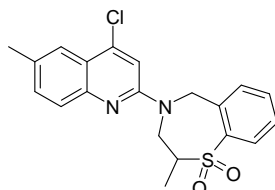
Se agita a temperatura ambiente durante 16 horas una solución del ácido 4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]-3-hidroxi-butanoico (50,0 mg, 0,11 mmoles, obtenido de modo similar al ejemplo 11-3), borhidruro sódico (100,0 g, 2,6 mmoles) e yodo (300,0 mg, 1,2 mmoles) en tetrahidrofurano (10,0 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con agua (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (50 ml × 2), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 20,0 mg del producto deseado en forma de sólido ligeramente amarillo (el rendimiento es del 41,2%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 442, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,04 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,81 (ancha s, 1 H), 7,75 - 7,59 (m, 2 H), 7,59 - 7,41 (m, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 5,25 (ancha s, 2 H), 4,53 (ancha s, 2 H), 4,12 (ancha s, 1 H), 3,82 (t, J = 5,94 Hz, 2 H), 3,68 (ancha s, 2 H), 3,55 (dd, J = 13,77, 4,17 Hz, 1 H), 3,44 (dd, J = 13,64, 7,33 Hz, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 1,97 - 1,73 (m, 2 H).

Ejemplo 69-1

N-[6-metil-2-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



el 1,1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



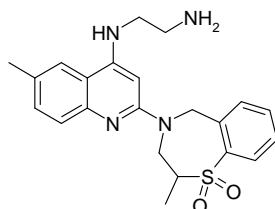
5

En atmósfera de argón a una solución enfriada del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (186 mg, 0,5 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se le añade el n-butil-litio (0,47 ml, 1,6 N) a -78°C . Después de agitar a -78°C durante 1 hora se añade por goteo a -78°C una solución de yoduro de metilo en tetrahidrofurano seco (5 ml) a la mezcla reaccionante. Se agita la mezcla durante una noche dejando que la temperatura suba lentamente a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla reaccionante resultante sobre una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y se extrae con acetato de etilo (50 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo), obteniéndose el producto deseado.

10

15

N-[6-metil-2-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



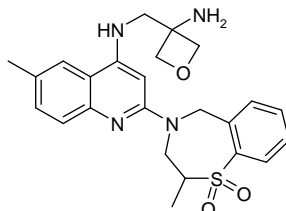
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 del esquema 30 empleando el 1,1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y etano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN- ^1H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,01 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,85 (ancha s, 1 H), 7,70 - 7,60 (m, 2 H), 7,52 - 7,40 (m, 2 H), 7,30 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 5,13 (ancha s, 2 H), 3,67 - 3,57 (m, 1 H), 3,56 - 3,48 (m, 2 H), 3,31 - 3,30 (m, 3 H), 3,15 - 3,04 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,51 (ancha s, 2 H).

25

Ejemplo 69-2

N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina



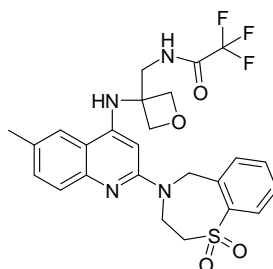
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 69-1 del esquema 30 empleando el 1,1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la 3-(aminometil)oxetan-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 453, RMN- ^1H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,01 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,92 (ancha s, 1 H), 7,66 (s, 2 H), 7,52 - 7,41 (m, 2 H), 7,30 (dd, J = 8,59, 1,77 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,18 (ancha s, 1 H), 5,10 (ancha s, 1 H), 4,66 - 4,55 (m, 4 H), 3,68 (d, J = 2,02 Hz, 2 H), 3,65 - 3,57 (m, 1 H), 3,35 - 3,30 (m, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 1,60 - 1,40 (ancha s, 2 H).

35

Ejemplo 70

N-[(3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]oxetan-3-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida

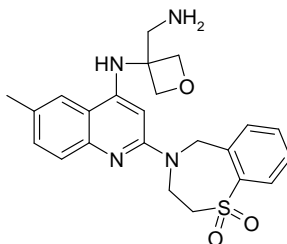


5 En un vial de microondas de 10 ml sellado se calienta con agitación a 120°C por irradiación de microondas durante 1,5 horas una solución del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (500 mg, 1,341 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1), N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (570 mg, 70%, 2,01 mmoles), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (99 mg, 0,134 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (75 mg, 0,134 mmoles) y tert-butóxido sódico (258 mg, 2,682 mmoles) en 1,4-dioxano (8 ml). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol del 1 al 10 % en diclorometano), obteniéndose 190 mg del producto deseado (el rendimiento es del 26%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 535, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (m, 1 H), 7,82 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,59 (td, J = 0,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,47 - 7,42 (m, 2 H), 7,32 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1 H), 5,70 (s, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,86 (m, 4 H), 4,52 (s, 2 H), 3,87 (s, 2 H), 3,60 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

15

Ejemplo 71

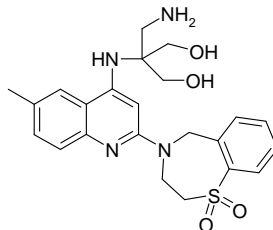
N-[3-(aminometil)oxetan-3-il]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



20 A una solución de la N-[(3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]oxetan-3-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (190 mg, 0,355 mmoles) en metanol (15 ml) se le añade una solución acuosa de carbonato potásico (197 mg, 1,42 mmoles, disueltos en 2 ml de agua). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se concentra la mezcla resultante con vacío para eliminar el metanol. Se diluye el residuo con agua (5 ml) y se extrae con diclorometano (15 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 23 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 14,8%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 - 7,96 (m, 1 H), 7,58 - 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,44 - 7,40 (m, 2 H), 7,32 - 7,30 (t, 1 H), 7,19 (m, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 5,54 (s, 1 H), 4,98 - 4,97 (d, J = 6,0, 4 H), 4,64 - 4,63 (m, 3 H), 3,51 (s, 2 H), 3,30 (s, 2 H), 2,34 (s, 3 H).

30 Ejemplo 72

2-(aminometil)-2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propano-1,3-diol

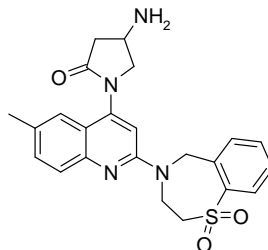


35 Se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla de la N-[(3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]oxetan-3-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (269 mg, 0,503 mmoles) y una solución de amoníaco en metanol (7 M, 10 ml). Se concentra la mezcla resultante con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 58 mg del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 25%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 457, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,11 - 8,09 (t, J = 6,4, 1,2 Hz, 1 H), 8,00 - 7,96 (m, 1

H), 7,86 (s, 1 H), 7,76 - 7,73 (m, 2 H), 7,64 - 7,60 (m, 2 H), 6,49 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,82 (s, 2 H), 3,77 - 3,75 (m, 6 H), 2,49 (s, 3 H).

Ejemplo 73

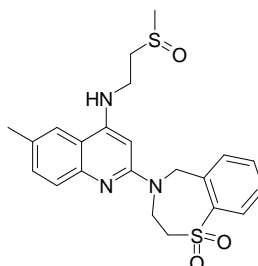
5 4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidin-2-ona



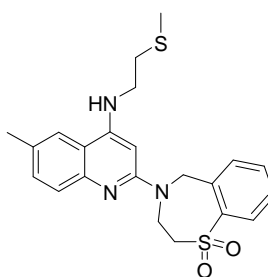
10 A una solución de la 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-5-oxo-pirrolidina-3-carboxamida (100 mg, 0,22 mmoles, producto secundario del ejemplo 47-2) en acetonitrilo (2 ml) y agua (2 ml) se le añade el (diacetoxiyodo)benceno (91 mg, 0,28 mmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se diluye la mezcla reaccionante con agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado (12 N) y se extrae con diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con metanol del 1 al 10 % en diclorometano), obteniéndose 10 mg del producto en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 437, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,94 - 7,87 (m, 2 H), 7,60 (td, J = 1,2, 7,2 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,47 - 7,43 (m, 2 H), 7,37 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 5,13 (s, 2 H), 4,42 (ancha s, 2 H), 4,02 (dd, J = 2,0, 9,6 Hz, 1 H), 3,87 (td, J = 3,6, 6,8 Hz, 1 H), 3,62 (dd, J = 4,8, 9,6 Hz, 2 H), 3,45 (dd, J = 3,2, 9,6 Hz, 1 H), 3,14 - 3,13 (m, 1 H), 2,85 (dd, J = 7,2, 16,8 Hz, 1 H), 2,36 (s, 3 H).

20 Ejemplo 74

2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(metilsulfonil)etil]quinolina-4-amina



2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(metilsulfonil)etil]quinolina-4-amina

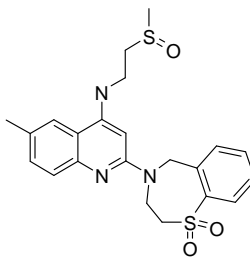


25

En un vial de microondas seco, tapado con un septo de goma y purgado con argón, se introducen el tris(dibencilideno)acetona)dipaladio(0) (2,88 mg, 0,005 mmoles), 1-(N,N-dimetil-amino)-1'-(diclohexilfosfino)bifenilo (5,90 mg, 0,015 mmoles) y tert-butóxido sódico (134 mg, 1,4 mmoles). Se purga el tubo con argón y se le añade una solución del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (370 mg, 1,0 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluormetoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) y 2-(metiltio)etilamina (128 mg, 1,4 mmoles) en 1,4-dioxano (2,0 ml). Se calienta la mezcla con agitación en un vial de microondas de 5 ml durante 2 horas a 120°C por irradiación de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo, se filtra a través de Celite y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (eluyendo con metanol del 1 al 10 % en diclorometano), obteniéndose 341 mg del producto deseado (el rendimiento es del 80%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 428.

35

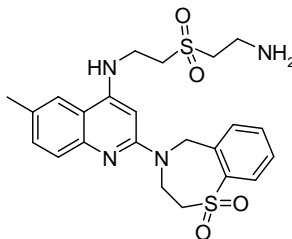
2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(metilsulfanil)etil]quinolina-4-amina



- 5 A una solución de la 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(metilsulfanil)etil]-quinolina-4-amina (300 mg, 0,70 mmoles) en ácido acético (2 ml) se le añade a temperatura ambiente el peróxido de hidrógeno (0,5 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se diluye la mezcla resultante con acetato de etilo (10 ml), se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el producto deseado. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 444, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,88 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,70 - 7,60 (m, 2 H), 7,47 (td, J = 7,64, 1,14 Hz, 1 H), 7,34 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,25 (dd, J = 8,34, 1,52 Hz, 1 H), 6,98 (t, J = 5,56 Hz, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,09 (ancha s, 2 H), 4,5(ancha s, 2 H), 3,81 - 3,56 (m, 4 H), 3,20 - 3,07 (m, 1 H), 3,04 - 2,92 (m, 1 H), 2,65 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H).

15 Ejemplo 75

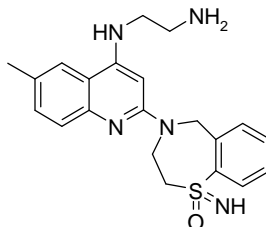
N-{2-[(2-aminoetil)sulfonil]etil}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina



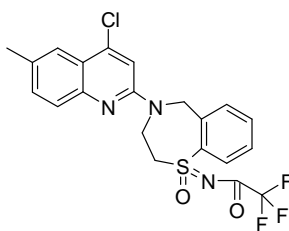
- 20 A una solución de la N-{2-[(2-aminoetil)sulfonil]etil}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina (40 mg, 0,087 mmoles, obtenida de modo similar al ejemplo 3-1 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina y la 2-[(2-aminoetil)sulfonil]etilamina) en ácido acético (2 ml) se le añade el permanganato potásico (15 mg, 0,08 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentra la mezcla con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el producto puro en forma de sólido. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 489, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,93 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,65 (td, J = 7,45, 1,26 Hz, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 7,49 - 7,41 (m, 2 H), 7,30 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,63 (ancha s, 1 H), 4,56 (ancha s, 1 H), 3,91 (t, J = 6,82 Hz, 2 H), 3,60 (t, J = 4,67 Hz, 2 H), 3,55 - 3,45 (m, 2 H), 3,31 - 3,27 (m, 2 H), 3,20 - 3,06 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H).

30 Ejemplo 76

N-[2-(1-imino-1-oxido-1,2,3,5-tetrahidro-4H-1λ4,4-benzotiazepin-4-il)-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina

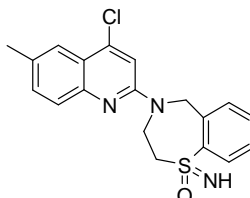


- 35 N-[4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-1-oxido-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1λ4,4-benzotiazepin-1-ilideno]-2,2,2-trifluoroacetamida



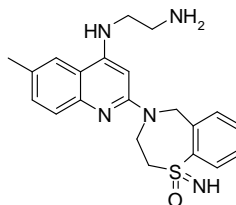
A una suspensión del 1 óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (357 mg, 1,0 mmoles, obtenido de modo similar al del ejemplo 18-1), trifluoracetamida (226 mg, 2,0 mmoles), óxido magnésico (160 mg, 4,0 mmoles) y acetato de rodio (II) (11 mg, 2,5 moles) en diclorometano (10 ml) se le añade el (diacetoxi-yodo)benceno (483 mg, 1,5 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se concentra la mezcla resultante con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con acetato de etilo del 20 al 33 % en éter de petróleo), obteniéndose 234 mg del producto puro (el rendimiento es del 50%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 468.

1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1lambda~4~,4-benzotiazepin-1-imina



A una solución de la N-[4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-1-oxido-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1lambda~4~,4-benzotiazepin-1-ilideno]-2,2,2-trifluoracetamida (234 mg, 0,50 mmoles) en metanol (10 ml) se le añade el carbonato potásico (690 mg, 5,0 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna (eluyendo con acetato de etilo del 20 al 33 % en éter de petróleo), obteniéndose las sulfoximinas sin sustituyentes sobre N. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 372.

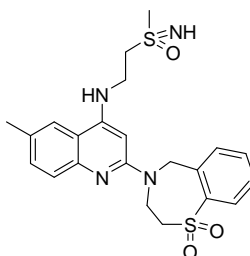
N-[2-(1-imino-1-oxido-1,2,3,5-tetrahidro-4H-1lambda~4~,4-benzotiazepin-4-il)-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 del esquema 35 empleando 1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1lambda~4~,4-benzotiazepin-1-imina y etano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 396, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,91 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,58 -7,52 (m, 1 H), 7,44 - 7,37 (m, 1 H), 7,30 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,21 (dd, J = 8,46, 1,64 Hz, 1 H), 6,63 (t, J = 5,43 Hz, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,11 (ancha s, 2 H), 4,61 (ancha s, 1 H), 4,10 (ancha s, 1 H), 3,49 - 3,36 (m, 2 H), 3,31 (q, J = 6,23 Hz, 3 H), 2,86 - 2,76 (m, 3 H), 2,34 (s, 3 H).

Ejemplo 77

2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(S-metilsulfonimidoil)etil]quinolina-4-amina

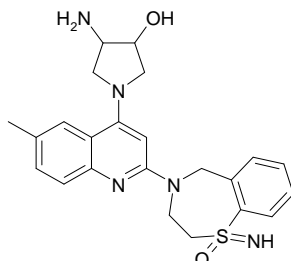


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 76 del esquema 33 empleando la 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(metil-sulfinil)etil]quinolina-4-amina (obtenida de modo similar al ejemplo 74) y trifluoracetamida. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 459, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,04 (d, J = 7,33

Hz, 1 H), 7,96 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,73 - 7,66 (m, 2 H), 7,60 - 7,55 (m, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,46 - 7,40 (m, 1 H), 6,17 (s, 1 H), 5,26 (ancha s, 2 H), 4,50 (ancha s, 2 H), 3,98 (t, J = 6,69 Hz, 2 H), 3,68 (ancha s, 2 H), 3,59 (t, J = 6,82 Hz, 2 H), 3,14 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H).

5 Ejemplo 78-1

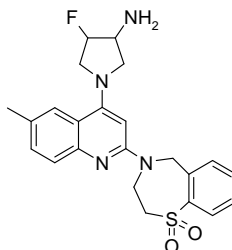
trans-4-amino-1-[2-(1-imino-1-oxido-1,2,3,5-tetrahidro-4H-1lambda-4~,4-benzotiazepin-4-il)-6-metilquinolin-4-il]-pirrolidin-3-ol



- 10 Se agita a 160°C durante una noche una mezcla de 1-óxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-1lambda-4~,4-benzotiazepin-1-imina (100 mg, 0,27 mmoles), (trans-4-hidroxipirrolidin-3-il)carbamato de tert-butilo (164 mg, 0,81 mmoles) y n-butanol (0,2 ml). Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añade a dicha mezcla el diclorometano (10 ml) y el ácido trifluoroacético (10 ml). Se sigue agitando la mezcla hasta que finaliza la reacción, el seguimiento se hace por CCF, y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano y se lava la solución con una solución acuosa de hidróxido sódico (al 10% p/p) y salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el producto en forma de sólido.
- 15 EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 438, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,05 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,61 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,49 - 7,43 (m, 1 H), 7,36 - 7,30 (m, 1 H), 6,14 (s, 1 H), 5,31 - 5,16 (m, 2 H), 4,25 (ancha s, 1 H), 4,17 - 4,05 (m, 1 H), 4,05 - 3,94 (m, 1 H), 3,62 (d, J = 10,61 Hz, 2 H), 3,70 - 20 3,58 (m, 2 H), 3,57 - 3,41 (m, 3 H), 2,43 (s, 3 H).

Ejemplo 78-2

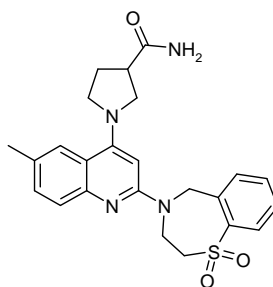
trans-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-4-fluorpirrolidina-3-amina



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 78-1 del esquema 7 empleando el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina y (trans-4-fluorpirrolidin-3-il)carbamato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 441, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (dd, J = 7,71, 1,89 Hz, 1 H), 7,91 - 7,75 (m, 2 H), 7,62 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,52 (d, J = 8,59 Hz, 1 H), 7,45 (td, J = 7,58, 3,28 Hz, 1 H), 7,32(d, J = 8,59 Hz, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 5,18 (ancha s, 2 H), 5,06 (m, 1 H), 4,53 (ancha s, 2 H), 4,17 (m, 1 H), 4,03 (dd, J = 9,98, 5,43 Hz, 1 H), 3,81 - 3,54 (m, 4 H), 3,45 - 3,35 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H).
- 30

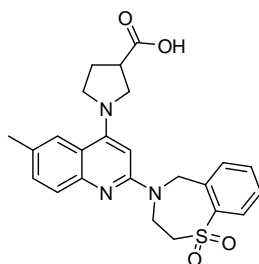
Ejemplo 79

1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidina-3-carboxamida



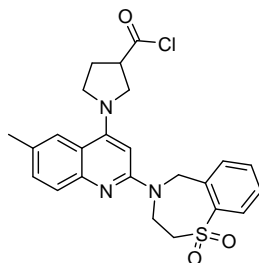
35

ácido 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidina-3-carboxílico



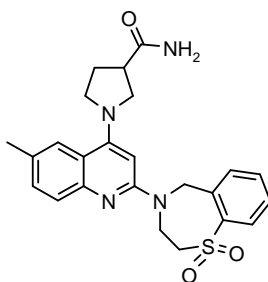
5 Se calienta con agitación en un vial de microondas de 10 ml sellado durante 1,5 horas a 140°C por irradiación de microondas una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (500 mg, 1,34 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluormetoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1), pirrolidina-3-carboxilato de metilo (173 mg, 1,34 mmoles) y N,N-diiisopropil-etilamina (346 mg, 2,68 mmoles). Se purifica la mezcla resultante por HPLC preparativa, obteniéndose 120 mg del producto puro (el rendimiento es del 19,8%).

10 cloruro de 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidina-3-carbonilo



15 A una solución enfriada del ácido 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidina-3-carboxílico (120 mg, 0,26 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añaden a 0°C dos gotas de N,N-dimetil-formamida y después el cloruro de oxalilo (30,6 µl, 0,39 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose 100 mg del producto en bruto, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

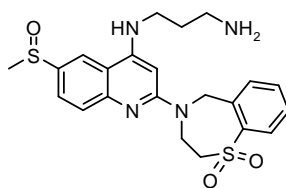
1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidina-3-carboxamida



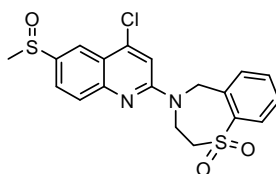
20 A una solución enfriada del cloruro de 1-[2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidina-3-carbonilo (100 mg, 0,21 mmoles) en dicloro-metano (20 ml) se le añade lentamente a 0°C una solución saturada de amoníaco en diclorometano (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 horas, se concentra la mezcla con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 13 mg del producto deseado (el rendimiento es del 13,5%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 451, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,08 - 8,05 (m, 2 H), 7,33 - 7,31 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,70 - 7,67 (m, 2 H), 7,57 - 7,55 (m, 2 H), 5,85 (s, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 4,5 (s, 2 H), 4,03 - 3,94 (m, 4 H), 3,71 (s, 2 H), 3,29 - 3,21 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,41 - 2,32 (m, 1 H), 2,31 - 2,21 (m, 1 H).

30 Ejemplo 80

N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-(metilsulfinil)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina



1,1-dióxido de la 4-[4-cloro-6-(metilsulfinil)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

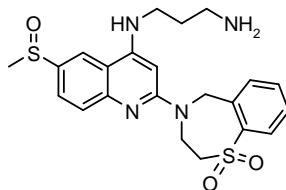


5

A una solución enfriada del 1,1-dióxido de la 4-[4-cloro-6-(metilsulfinil)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (800 mg, 1,98 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) en dicloro-metano (70 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución del ácido 3-cloroperoxisulfónico (400 mg, 198 mmoles, pureza: 85%) en diclorometano (30 ml). Después de agitar a 0°C durante 20 minutos, se lava la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml), una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (100 ml × 3) y salmuera (100 × 2). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 500 mg del producto deseado (el rendimiento es del 60%).

10

15 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-(metilsulfinil)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina



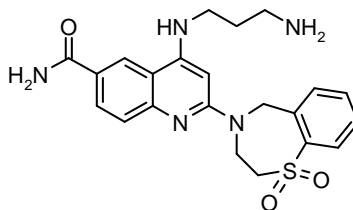
En un vial de microondas de 10 ml sellado se calienta con agitación a 150°C por irradiación de microondas durante 1 hora una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-[4-cloro-6-(metil-sulfinil)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (300 mg, 0,71 mmoles) y la propano-1,3-diamina (67525 mg, 7,1 mmoles). Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose la sal del ácido trifluoroacético del producto deseado. Se somete la sal trifluoroacetato a cromatografía flash a través de una columna SPE con metanol. Se concentra el líquido eluido con vacío y se seca por liofilización, obteniéndose 256,8 mg del producto deseado (el rendimiento es del 78%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 459, RMN-¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,44 (s, 1 H), 8,05 - 7,96 (m, 3 H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,71 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,55 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,02 (s, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 3,74 (s, 2 H), 3,61 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,11 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,82 (s, 3 H), 2,16 - 2,09 (m, 2 H).

20

25

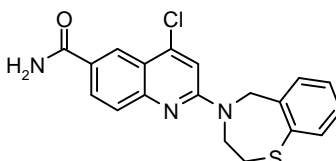
Ejemplo 81

4-[(3-aminopropil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxamida



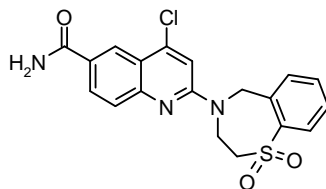
30

4-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-6-carboxamida



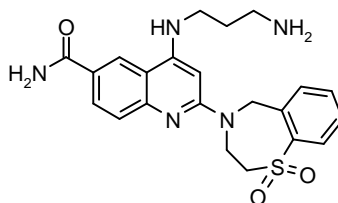
En un tubo sellado se calienta con agitación a 120°C durante 16 horas una mezcla de 4-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxilato de metilo (400 mg, 1,04 mmoles, obtenido de modo similar a la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-8-metoxi-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 1-1) en tetrahidrofurano (5 ml) y una solución saturada de amoníaco en metanol (30 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose 300 mg del producto (el rendimiento es del 78%).

4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxamida



A una solución enfriada de la 4-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxamida (300 mg, 0,81 mmoles) en diclorometano (50 ml) se le añade a 0°C el ácido 3-cloroperoxibenzoico (418 mg, pureza: 70%, 1,70 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 2 horas se lava la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (50 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 300 mg del producto en bruto.

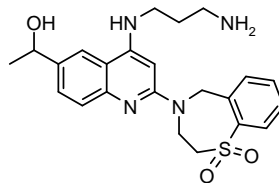
4-[(3-aminopropil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxamida



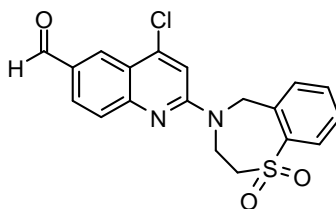
En un vial de microondas de 10 ml sellado se calienta con agitación durante 1 hora a 120°C por irradiación de microondas una mezcla de la 4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxamida (300 mg, 0,75 mmoles) y la propano-1,3-diamina (306 mg, 4,14 mmoles). Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose 23,5 mg del producto deseado (el rendimiento es del 7,2%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 440, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,70 - 8,69 (d, J = 1,6 Hz, 1 H), 8,18 - 8,15 (m, 1 H), 8,10 - 8,08 (dd, J = 1,2, 7,6 Hz, 1 H), 7,88 - 7,84 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,73 - 7,72 (m, 1 H), 7,60 - 7,59 (m, 1 H), 6,01 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 3,64 - 3,60 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 3,11 - 3,09 (m, 2 H), 2,18 - 2,09 (m, 2 H).

Ejemplo 82

1-{4-[(3-aminopropil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il}etanol



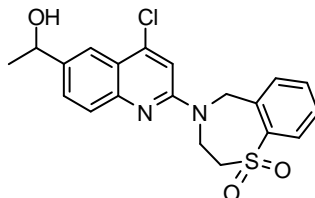
4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carbaldehído



A una solución del dicloruro de oxalilo (36,3 mg, 0,29 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade por goteo a -78°C una solución de sulfóxido de dimetilo (0,1 ml, 0,57 mmoles) en diclorometano (10 ml). Después de agitar la mezcla a -78°C durante 10 minutos se le añade por goteo una solución de 4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-6-metanol (100 mg, 0,26 mmoles, obtenido de modo similar al del ejemplo 3-23) en diclorometano (5 ml). Después de agitar la mezcla a -78°C durante 1 hora más se le añade la trietilamina (0,2 ml, 1,3

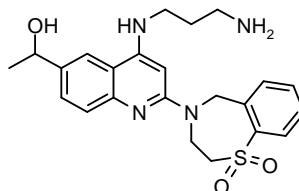
mnoles). Se agita la mezcla resultante a -78°C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 1 hora más. Se lava la mezcla reaccionante con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 70 mg del producto.

5 1-[4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il]etanol



10 A una solución enfriada de la 4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-6-carbaldehído (100 mg, 0,26 mmole) en tetrahidrofurano (20 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de bromuro de metilmagnesio en tetrahidrofurano (0,13 ml, 0,39 mmole, 3 M). Después de agitar durante 20 minutos a una temperatura inferior a 12°C , se concentra la mezcla con vacío. Se purifica el residuo por CCF preparativa, obteniéndose 100 mg del producto deseado (el rendimiento es del 96%).

15 1-{4-[(3-aminopropil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il}etanol

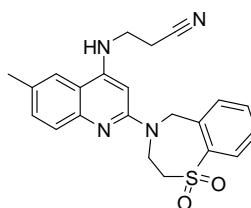


15 En un vial de microondas de 0,5 ml sellado se calienta con agitación a 150°C durante 1,5 horas por irradiación de microondas una mezcla del 1-[4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il]etanol (150 mg, 0,387 mmole) y propano-1,3-diamina (55 mg, 0,74 mmole). Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa y SPE, obteniéndose 70,2 mg del producto deseado (el rendimiento es del 41,2%). EM hallado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 441, $\text{RMN-}^1\text{H}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,10 - 8,05 (m, 2 H), 7,86 - 7,80 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,78 - 7,75 (m, 2 H), 7,72 - 7,62 (t, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 7,60 - 7,50 (t, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,98 - 4,92 (m, 1 H), 4,58 - 4,45 (m, 2 H), 3,78 - 3,70 (t, $J = 2,8$ Hz, 2 H), 3,62 - 3,53 (t, $J = 4,4$ Hz, 2 H), 3,10 - 3,02 (t, $J = 6,8$ Hz, 2 H), 2,12 - 2,02 (m, 2 H), 1,50 - 1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H).

25

Ejemplo 83

3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propanonitrilo

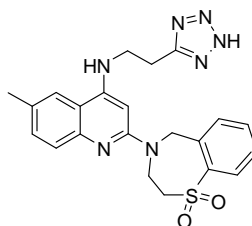


30 Se somete a vacío y se rellena con nitrógeno (del balón) un matraz que contiene el 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (500 mg, 1,34 mmole, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1), 3-aminopropio-nitrilo (140 mg, 2,01 mmole), tris(dibencilidenoacetona)-dipaladio (0) (61,8 mg, 0,068 mmole), 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo (83,3 mg, 0,134 mmole), tert-butóxido sódico (257 mg, 2,68 mmole) y tolueno (15 ml). Después de agitar a 110°C durante una noche, se diluye la mezcla resultante con agua (15 ml) y se extrae con acetato de etilo (15 ml \times 4). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol al 10 % en diclorometano), obteniéndose 380 mg del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 70%). EM hallado (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$ 407, $\text{RMN-}^1\text{H}$ (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 8,02 - 8,00 (m, 1 H), 7,90 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,69 - 7,63 (m, 2 H), 7,51 - 7,45 (m, 2 H), 7,34 - 7,31 (m, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 4,55 (ancha s, 2 H), 3,73 (t, $J = 13,2$ Hz, 2 H), 3,63 (t, $J = 10$ Hz, 2 H), 2,85 (t, 2 H), 2,44 (s, 3 H).

40

Ejemplo 84

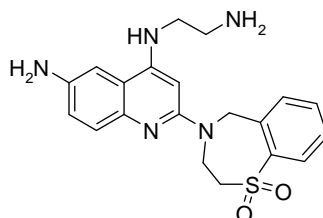
2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]quinolina-4-amina



5 Sobre un baño de aceite se calienta a 80°C durante una noche una mezcla del 3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propanonitrilo (100 mg, 0,25 mmoles), azida sódica (48 mg, 0,98 mmoles), dimetilformamida (2 ml) y cloruro amónico (52,6 mg, 0,98 mmoles). Se diluye la mezcla resultante con agua y se extrae con diclorometano (10 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol al 10 % en diclorometano), obteniéndose 20 mg del producto deseado en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 450, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,06 (m, 1 H), 7,92 (t, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,58 - 7,52 (m, 3 H), 5,89 (s, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,52 (ancha s, 2 H), 3,86 (t, 2 H), 3,72 (t, 2 H), 3,33 (t, 2 H), 2,47 (s, 3 H).

Ejemplo 85

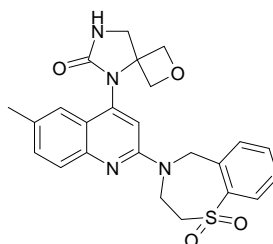
N⁻4⁻-(2-aminoetil)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolina-4,6-diamina



15 A una solución de la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-nitroquinolin-4-il]etano-1,2-diamina (50 mg, 0,11 mmoles, obtenida de modo similar a la N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina del ejemplo 9-11) en metanol (20 ml) se le añade el cloruro de estaño (II) (102,8 mg, 0,55 mmoles). Después de mantener en ebullición a reflujo durante una noche, se enfría la mezcla resultante a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano, se lava con salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 11 mg del producto deseado (el rendimiento es del 25%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 398, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,95 (d, J = 8,08 Hz, 1 H), 7,79 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,60 (t, J = 7,45 Hz, 1 H), 7,47 - 7,37 (m, 1 H), 7,35 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 7,06 - 6,95 (m, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 3,56 (ancha s, 2 H), 3,41 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 2,96 (t, J = 6,44 Hz, 2 H), 1,29 (ancha s, 2 H).

Ejemplo 86

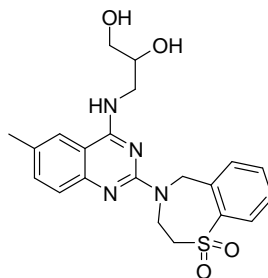
5-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octan-6-ona



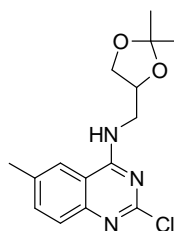
30 Se calienta a 110°C durante una noche una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (372 mg, 1,0 mmoles, obtenido de modo similar al del ejemplo 17-1), [(3-aminoxetan-3-il)-metil]carbamato de tert-butilo (202 mg, 1,0 mmoles), tris(di-bencilidenoacetona)dipaladio(0) (91 mg, 0,10 mmoles), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (62 mg, 0,10 mmoles), tert-butóxido sódico (192 mg, 2,0 mmoles) y tolueno (10 ml). Se diluye la mezcla resultante con agua (20 ml) y se extrae con diclorometano (20 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 15 mg del compuesto epigrafiado. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 465, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,15 (s, 1 H), 7,98 - 7,96 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,90 - 7,87 (m, 1 H), 7,68 - 7,64 (m, 1 H), 7,53 - 7,46 (m, 2 H), 7,37 - 7,34 (m, 2 H), 7,17 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,80 - 4,74 (m, 4 H), 4,44 (s, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 3,66 - 3,64 (t, J = 4,8, 4,4 Hz, 2 H), 2,36 (s, 3 H).

Ejemplo 87-1

3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]amino]propano-1,2-diol

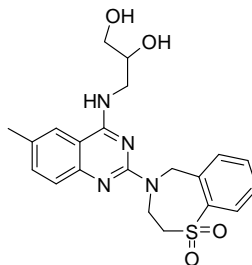


5 2-cloro-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-6-metilquinazolina-4-amina



10 Se agita a temperatura ambiente durante 16 horas una solución de 2,4-dicloro-6-metilquinazolina (300,0 mg, 1,4 mmoles), trietilamina (0,5 ml) y 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanamina (0,2 ml, 1,5 mmoles) en metanol (2,0 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (100 ml), se lava con salmuera (50 ml × 2), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío, obteniéndose 431 mg del producto en bruto en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 308.

3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]amino]propano-1,2-diol



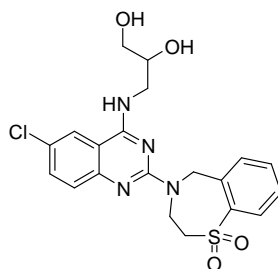
15 Se agita a 160°C durante 4 horas una solución de la 2-cloro-N-[(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil]-6-metilquinazolina-4-amina (431,2 mg, 1,4 mmoles), la trietilamina (0,8 ml) y el 1,1-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina (296,1 mg, 1,5 mmoles) en N,N-dimetilformamida (1,0 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se disuelve la mezcla reaccionante en metanol (2,0 ml). Se añade a la mezcla anterior el ácido clorhídrico concentrado (0,5 ml), se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora y se extrae con acetato de etilo (100 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera (50 ml × 2), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 59,2 mg del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 10%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 429, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (dd, J = 7,83, 1,01 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,66 - 7,55 (m, 2 H), 7,50 - 7,35 (m, 2 H), 7,35 - 7,28 (m, 1 H), 5,21 (ancha s, 2 H), 4,56 (ancha s, 2 H), 4,05 - 3,95 (m, 1 H), 3,86 (dd, J = 13,26, 4,42 Hz, 1 H), 3,73 - 3,56 (m, 3 H), 3,53 (t, J = 5,05 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H).

20

25

Ejemplo 87-2

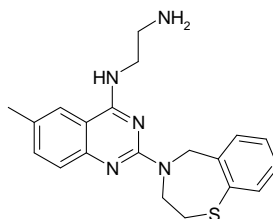
30 3-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il))-quinazolin-4-ilamino]-propano-1,2-diol



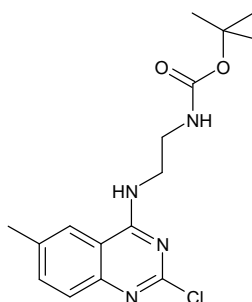
5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 87-1 del esquema 41 empleando la 2,4,6-tricloroquinazolina, 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanamina y el 1,1-dióxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 449, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J = 7,83 Hz, 1 H), 7,95 - 7,84 (m, 2 H), 7,62 (t, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,53 - 7,41 (m, 2 H), 7,37 (d, J = 8,84 Hz, 1 H), 5,21 (ancha s, 2 H), 4,61 (ancha s, 2 H), 4,01 (ancha s, 1 H), 3,85 (ancha s, 1 H), 3,65 (ancha s, 3 H), 3,52 (t, J = 4,67 Hz, 3 H).

Ejemplo 88-1

10 N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]etano-1,2-diamina

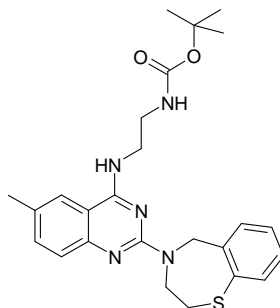


{2-[(2-cloro-6-metilquinazolin-4-il)amino]etil}carbamato de tert-butilo



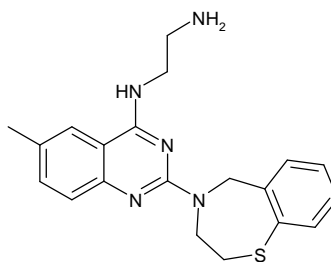
15 Se agita a temperatura ambiente durante 1 hora una mezcla de 2,4-dicloro-6-metilquinazolina (700 mg, 3,29 mmoles), N-(2-aminoetil)carbamato de tert-butilo (2,6 g, 16,4 mmoles) y metanol (35 ml). Se concentra la mezcla resultante con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose 1,0 g del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 91%).

20 {2-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]aminoetil}carbamato de tert-butilo



25 A una solución del {2-[(2-cloro-6-metilquinazolin-4-il)amino]etil}carbamato de tert-butilo (460 mg, 1,366 mmoles) en n-butanol (6 ml) se le añaden la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (248 mg, 1,50 mmoles) y la trietilamina (276 mg, 2,732 mmoles). En un tubo sellado se calienta la mezcla con agitación a 100°C durante 4 horas y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash, obteniéndose 350 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 55%).

N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolin-4-il]etano-1,2-diamina

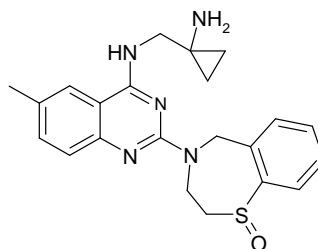


- 5 A una solución enfriada en un baño de hielo del ácido trifluoroacético en diclorometano (2 ml, V/V = 1/4) se le añade el {2-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolin-4-il]aminoetil}carbamato de tert-butilo (120 mg, 0,258 mmoles). Se agita la mezcla durante 3 horas dejando que la temperatura de la mezcla suba de modo natural a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en agua (10 ml) y se lava con diclorometano (10 ml). Se ajusta el pH de la fase acuosa a 10 con una solución acuosa saturada de carbonato sódico y se extrae con acetato de etilo (20 ml × 2). Se secan los extractos orgánicos con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose 68 mg del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 72%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 366, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,67 - 7,64 (t, J = 12,0 Hz, 2 H), 7,49 - 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,38 - 7,30 (m, 2 H), 7,23 - 7,19 (dd, J = 8,4, 7,6 Hz, 2 H), 7,13 - 7,09 (dd, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 3,75 - 3,72 (m, 2 H), 2,98 - 2,92 (m, 4 H), 2,39 (s, 3 H).

15

Ejemplo 88-2

(1-amino-ciclopropilmetil)-[6-metil-2-(1-óxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-4-il]-amina

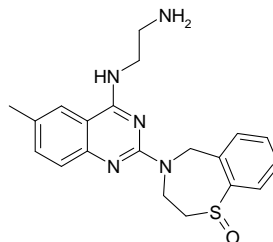


- 20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 88-1 del esquema 42 empleando la 2,4-dicloro-6-metil-quinazolina, [1-(aminometil)ciclopropil]carbamato de tert-butilo y 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 408, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,766 - 7,748 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,632 (s, 1 H), 7,410 - 7,328 (m, 5 H), 5,936 (s, 1 H), 5,333 - 5,295 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,924 (m, 2 H), 4,400 (s, 1 H), 3,644 (s, 2 H), 3,332 (s, 2 H), 2,398 (s, 3 H), 0,740 - 0,678 (m, 4 H).

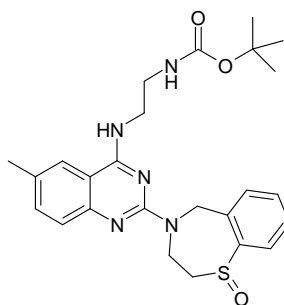
25

Ejemplo 89

N-[6-metil-2-(1-óxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinazolin-4-il]etano-1,2-diamina

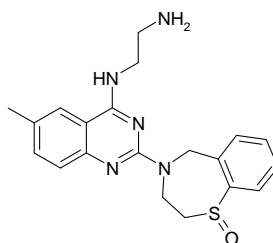


- 30 {2-[2-(1-óxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]aminoetil}carbamato de tert-butilo



5 A una solución del Oxone (120 mg, 0,200 mmoles) en agua (0,7 ml), enfriada por debajo de 0°C en un baño de hielo, se le añade por goteo una solución de {2-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]aminoetil}-carbamato de tert-butilo (155 mg, 0,333 mmoles) en metanol (3 ml). Se agita la mezcla por debajo de 0°C durante 20 minutos. Se recoge el precipitado formado por filtración, se lava con agua y se purifica por cromatografía de columna flash, obteniéndose 124 mg del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 77%).

N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il]etano-1,2-diamina



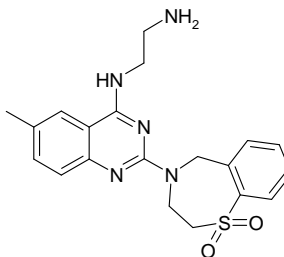
10

15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 88-1 del esquema 42 empleando el {2-[2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]-aminoetil}carbamato de tert-butilo (150 mg, el rendimiento es del 86%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 382, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,74 - 7,72 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 7,66 - 7,62 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 7,49 - 7,44 (m, 2 H), 7,42 - 7,40 (m, 1 H), 7,38 - 7,33 (m, 1 H), 5,29 - 5,25 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 4,81 - 4,70 (m, 1 H), 4,58 - 4,51 (m, 1 H), 3,79 - 3,70 (m, 2 H), 3,53 - 3,34 (m, 4 H), 3,03 - 3,00 (m, 2 H), 2,40 (s, 3 H).

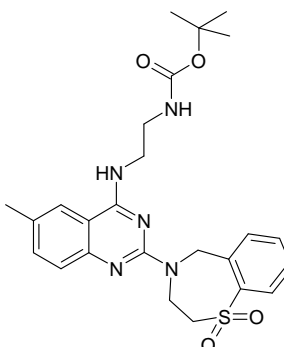
15

Ejemplo 90

20 N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]etano-1,2-diamina



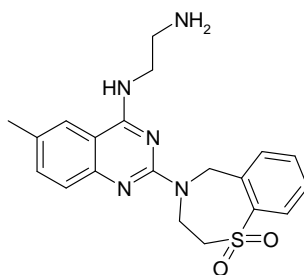
{2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]aminoetil}carbamato de tert-butilo



25

En un baño de hielo a una solución del {2-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]-aminoetil}carbamato de tert-butilo (190 mg, 0,408 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade por goteo una solución del ácido 3-cloroperbenzoico (228,6 mg, 1,02 mmoles) en diclorometano (6 ml). Después de agitar la mezcla en un baño de hielo durante 2 horas, se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico. Se lava la fase orgánica separada con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con acetato de etilo del 20 al 40 % en éter de petróleo), obteniéndose 170 mg del producto.

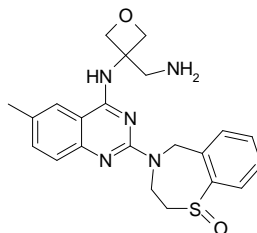
N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]etano-1,2-diamina



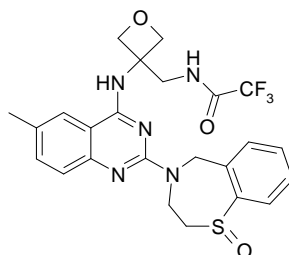
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 88-1 del esquema 42 empleando {2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]-aminoetil}carbamato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 398, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,98 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,61 (dd, J = 6,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,44 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,38 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,31 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 4,58 (ancha s, 2 H), 3,73 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,54 - 3,48 (m, 2 H), 2,97 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,39 (s, 3 H).

Ejemplo 91

N-[3-(aminometil)oxetan-3-il]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina

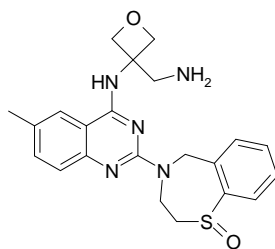


2,2,2-trifluor-N-[(3-[[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il]amino]oxetan-3-il)metil]acetamida



Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente blanco de modo similar al ejemplo 62-1 del esquema 23 empleando la 2-cloro-6-metilquinazolin-4(3H)-ona, el 1-óxido de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y la N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2,2,2-trifluoroacetamida (el rendimiento es del 80%).

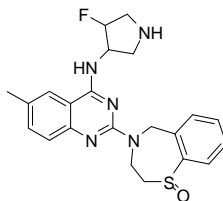
N-[3-(aminometil)oxetan-3-il]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina



5 A una solución agitada de la 2,2,2-trifluor-N-[(3-[[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-4-il]amino]oxetan-3-il)metil]acetamida (70 mg, 0,135 mmoles) en etanol (5 ml) se le añade una solución acuosa de hidróxido sódico (5 N, 1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se diluye la mezcla resultante con agua (15 ml) y se extrae con diclorometano (15 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 7 mg del producto deseado en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 424, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,97 (s, 1 H), 7,83 - 7,78 (m, 2 H), 7,71 - 7,68 (m, 1 H), 7,61 - 7,54 (m, 3 H), 5,45 (d, 1 H), 5,15 (ancha s, 1 H), 4,81 - 4,74 (m, 5 H), 4,51 (ancha s, 3 H), 3,54 (ancha s, 2 H), 2,45 (s, 3 H).

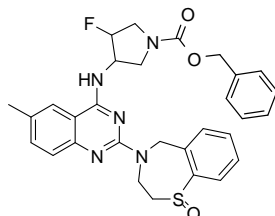
Ejemplo 92-1

N-(trans-4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina



15

trans-3-fluor-4-[[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-4-il]amino]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo

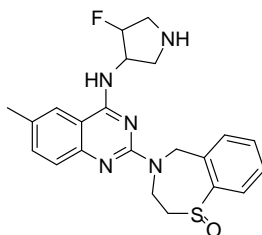


20 Se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos una suspensión de la 6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-4(3H)-ona (600 mg, 1,77 mmoles, obtenida de modo similar a la del ejemplo 91), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (1,02 g, 2,3 mmoles) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (400 mg, 2,6 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (10 ml). Después se le añade por goteo una solución del trans-3-amino-4-fluor-pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (500 mg, 2,1 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml). Después de calentar a 60°C durante una noche, se diluye la mezcla con agua (50 ml) y se extrae con diclorometano (50 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 10 % al 25 % en diclorometano), obteniéndose 415 mg del producto deseado en forma de sólido amarillo (el rendimiento es del 41,8%).

25

30

N-(trans-4-fluoropirrolidin-3-il)-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina

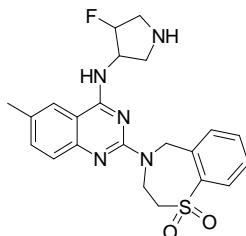


35 Se mantiene en ebullición a reflujo durante 6 horas una mezcla del trans-3-fluor-4-[[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-4-il]amino]pirrolidina-1-carboxilato de bencilo (200 mg, 0,35 mmoles) y una

solución acuosa de ácido clorhídrico (5 ml, 6 N). Se basifica la mezcla resultante por adición de una solución acuosa de hidróxido sódico (1 N) hasta pH 10 y se extrae con diclorometano (50 ml). Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto deseado en forma de sólido amarillo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 426, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,76 (m, 3 H), 7,45 (m, 4 H), 5,32 (m, 3 H), 4,61(s, 3 H), 3,70 - 3,11 (m, 6 H), 2,41 (s, 3 H).

Ejemplo 92-2

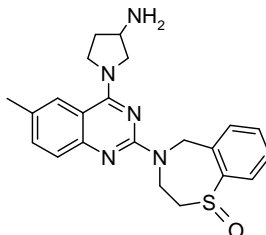
N-(trans-4-fluorpirrolidin-3-il)-6-metil-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina



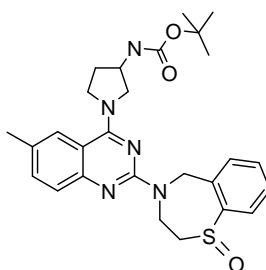
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 92-1 del esquema 44 empleando 6-metil-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4(3H)-ona (obtenida de modo similar a la 6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4(3H)-ona del ejemplo 91) y trans-3-amino-4-fluorpirrolidina-1-carboxilato de bencilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 442, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,40 - 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,83 - 7,81 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,52 - 7,49 (m, 1 H), 7,37 - 7,35 (d, J = 10,8 Hz, 3 H), 7,22 (s, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 5,30 - 5,00 (ancha s, 2 H), 4,90 - 4,55 (ancha s, 2 H), 3,70 - 3,68 (d, J = 5,2 Hz, 1 H), 3,48 (s, 2 H), 3,31 - 3,25 (ancha s, 2 H), 2,95 (s, 1 H), 2,38 (s, 3 H), 2,20 - 2,18 (d, J = 8,8 Hz, 1 H).

Ejemplo 93-1

1-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il]pirrolidina-3-amina

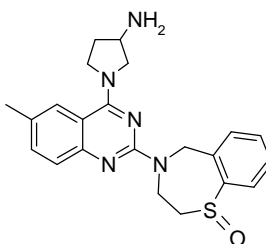


{1-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il]pirrolidin-3-il}carbamato de tert-butilo



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al (3S,4S)-3-fluor-4-{{6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il}amino}pirrolidina-1-carboxilato de bencilo del ejemplo 92 empleando la 6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4(3H)-ona y el (pirrolidin-3-il)carbamato de tert-butilo.

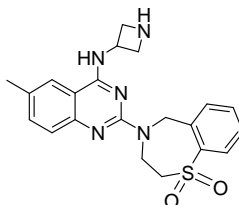
1-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il]pirrolidina-3-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 90 del esquema 44 empleando el {1-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il]-pirrolidin-3-il}carbamato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 408, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,73 (s, 1 H), 7,64 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 2 H), 7,41 - 7,28 (m, 4 H), 5,16 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 4,70 (m, 2 H), 4,39 (s, 1 H), 3,86 (m, 2 H), 3,59 (m, 2 H), 3,37 (ancha s, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,15 (m, 1 H), 1,82 (m, 1 H), 1,24 (ancha s, 1 H).

Ejemplo 93-2

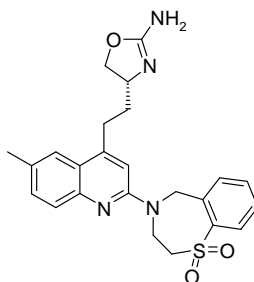
N-(azetidín-3-il)-6-metil-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il) quinazolína-4-amina



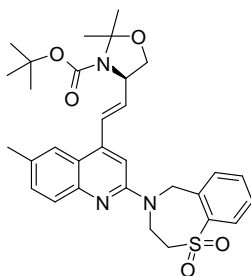
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 93-1 del esquema 44 empleando la 6-metil-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-4(3H)-ona y 3-aminoazetidina-1-carboxilato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 410,1, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,24 (s, 1 H), 7,87 (s, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,62 (ancha s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,22 (ancha s, 1 H), 5,06 - 4,42 (m, 5 H), 3,85 (ancha s, 1 H), 3,59 (m, 5 H), 2,32 (s, 3 H).

Ejemplo 94

(4R)-4-{2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]etil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-amina

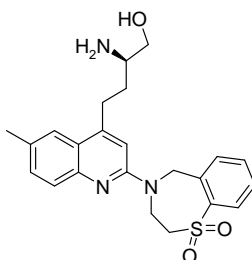


(4R)-4-((2E)-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-vinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



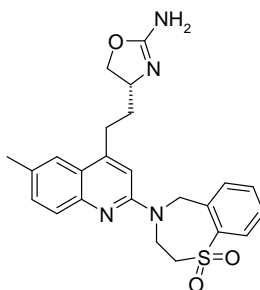
En un vial, que contiene una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (200 mg, 0,536 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1), el (4R)-4-etenil-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (146 mg, 0,643 mmoles), la trietilamina (0,5 ml) y la N,N-dimetilformamida (1 ml), que se ha sometido y se ha rellenado con argón, se introduce el di(tri-tert-butil-fosfina)paladio(0) (13,7 mg, 0,0268 mmoles). Se cierra el vial con tapón y se calienta a 110°C durante 30 minutos por irradiación de microondas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexanos), obteniéndose 180 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 60%).

(3R)-2-amino-4-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-butan-1-ol



5 Se hidrogena con paladio al 10 % sobre carbón (30 mg) a presión atmosférica y a temperatura ambiente durante 2 horas una solución del (4R)-4-((2E)-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-vinil)-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (180 mg, 0,32 mmoles) en metanol. Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra el líquido filtrado con vacío. Se disuelve el residuo en una solución de ácido clorhídrico en acetato de etilo (2 N, 10 ml) y se agita la solución a temperatura ambiente durante 2 horas. Se basicifica la mezcla reaccionante con una solución acuosa de bicarbonato sódico (2 N) hasta pH 8 y se extrae con acetato de etilo (15 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol al 10 % en diclorometano), obteniéndose 90 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 66,2%).

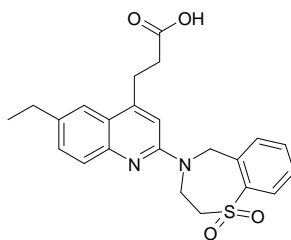
(4R)-4-{2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]etil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-amina



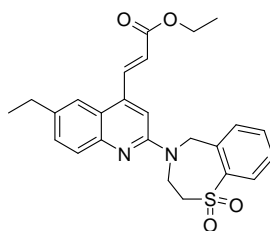
15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 38-1 del esquema 45 empleando (3R)-2-amino-4-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-butan-1-ol y bromuro de cianógeno. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 451, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,89 (m, J = 4,7 Hz, 2 H), 7,72 (s, 1 H), 7,63 (t, J = 3,7 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 3,9 Hz, 1 H), 7,32 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,85 (t, J = 2,6 Hz, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 4,53 (ancha s, 2 H), 3,97 – 3,91 (m, J = 5,8 Hz, 2 H), 3,58 (t, J = 2,4 Hz, 2 H), 3,66 – 3,41 (m, J = 3,3 Hz, 2 H), 2,90 (dd, J = 4,2, 0,9, Hz, 1 H), 2,77 (dd, J = 5,2, 0,9 Hz, 1 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 95

25 ácido 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etilquinolin-4-il]propanoico



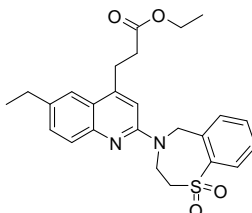
(2E)-3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etilquinolin-4-il]prop-2-enoato de etilo



30 En un vial de microondas de 10 ml se calienta con agitación a 100°C por irradiación de microondas durante 30 minutos una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-etil-quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (300 mg,

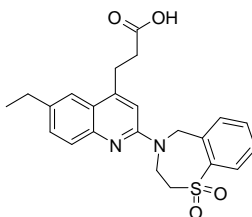
0,78 mmoles), prop-2-enoato de etilo (170 mg, 1,70 mmoles), trietilamina (1 ml), N,N-dimetilformamida (2 ml) y bis(tri-tert-butilfosfina)paladio(0) (15 mg, 0,02 mmoles). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua (5 ml) y se extrae con acetato de etilo (10 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash a través de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo del 20 al 40 % en éter de petróleo), obteniéndose 280 mg del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 80%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 451.

3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etilquinolin-4-il]propanoato de etilo



En atmósfera de nitrógeno, en un matraz de fondo redondo, de 25 ml, seco, que contiene una solución de (2E)-3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etilquinolin-4-il]prop-2-enoato de etilo (300 mg, 0,67 mmoles) en diclorometano (5 ml) se introducen la 2-nitrofenilsulfonil-hidrazida (2,91 g, 13,4 mmoles) y después una solución de trietilamina (5 ml) en diclorometano (10 ml). En atmósfera de nitrógeno se agita suavemente la suspensión a temperatura ambiente durante 6 horas y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo del 20 al 40 % en éter de petróleo), obteniéndose 151 mg del producto deseado (el rendimiento es del 50%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 453.

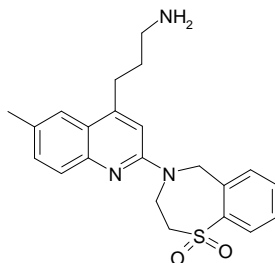
ácido 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etilquinolin-4-il]propanoico



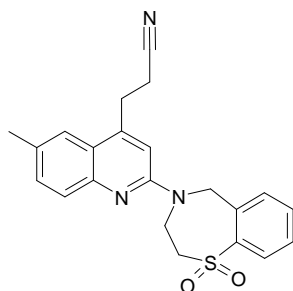
A una solución del 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etilquinolin-4-il]propanoato de etilo (100 mg, 0,22 mmoles) en metanol (2 ml) se le añade una solución acuosa de hidróxido de litio (20,6 mg en 2 ml de agua) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se acidifica la mezcla reaccionante hasta un pH de 4 con una solución acuosa de ácido clorhídrico (5 N) y se extrae con acetato de etilo (10 ml x 3). Se secan las fases orgánicas con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol del 1 al 10 % en diclorometano), obteniéndose 50 mg del producto en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (ancha s, 2 H), 7,94 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,80 (ancha s, 1 H), 7,72 (t, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,57 (d, J = 7,33 Hz, 2 H), 7,37 (ancha s, 1 H), 5,38 (m, 2 H), 4,56 (ancha s, 2 H), 3,94 - 3,69 (m, 2 H), 3,26 (ancha s, 2 H), 2,81 - 2,64 (m, 4 H), 1,22 (t, J = 7,58 Hz, 3 H).

Ejemplo 96

3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]propan-1-amina

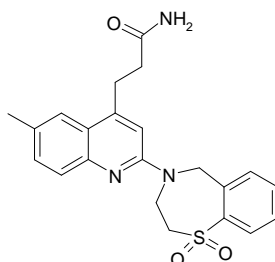


3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-propionitrilo



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etilquinolin-4-il]propanoato de etilo del ejemplo 95 del esquema 46 empleando 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-etilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y acrilonitrilo.

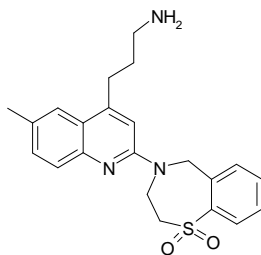
3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]propanamida



10 Se calienta con agitación a reflujo durante 1,5 horas una solución del 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-propionitrilo (150 mg, 0,38 mmoles) e hidróxido potásico en polvo (172 mg, 3,07 mmoles) en tert-butanol (8 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la mezcla reaccionante con agua (15 ml) y se extrae con acetato de etilo (15 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose 125 mg del producto en forma de sólido blanco.

15

3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]propan-1-amina

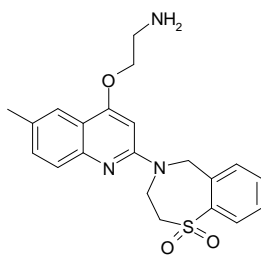


20 En un baño de hielo a una solución de la 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-propionamida (30 mg, 0,073 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añade una solución de borano en tetrahidrofurano (1 ml, 2 M). Se agita la mezcla a 65°C durante 3 horas y se enfría de modo natural a temperatura ambiente. Se trata la mezcla reaccionante con metanol y se concentra la mezcla con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 6,3 mg del producto deseado. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 396, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,64 - 7,56 (m, 3 H), 7,45 (dd, J = 6,8, 7,6 Hz, 1 H), 7,37 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 4,57 (ancha s, 2 H), 3,61 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,07 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 2,94 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 2,04 - 1,96 (m, 2 H).

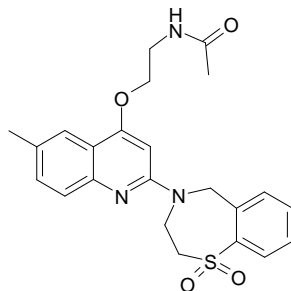
25

Ejemplo 97

30 2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]oxi]etanamina

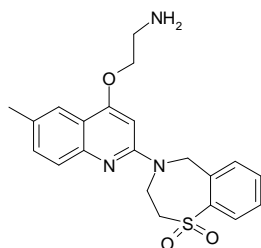


N-(2-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}oxi)etil)acetamida



5 En un vial de microondas de 10 ml sellado se calienta con agitación a 130°C por irradiación de microondas durante 1 hora una mezcla de N-(2-hidroxietil)-acetamida (247 mg, 2,4 mmoles), el 1,1-dióxido de la 4-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (1000 mg, 2,4 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina del ejemplo 17-1), dicloruro de 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno-paladio(II) (190,4 mg, 0,24 mmoles), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (129,3 mg, 0,24 mmoles) y tert-butóxido sódico (460,8 mg, 4,8 mmoles) en 1,4-dioxano (5 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 20 mg del producto deseado (el rendimiento es del 1,9%).

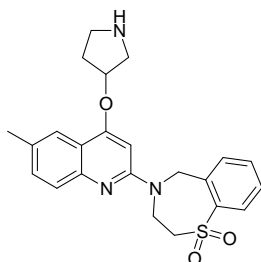
15 2-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}oxi)etanamina



20 Se calienta con agitación a 80°C durante 3 horas una mezcla de N-(2-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}oxi)etil)acetamida (15 mg, 0,03 mmoles) y una solución acuosa de ácido clorhídrico (10 ml, del 37% p/p). Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa y SPE, obteniéndose 9,3 mg del producto deseado (el rendimiento es del 68,5%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 398, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,11 (s, 1 H), 8,10 - 8,06 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,93 - 7,88 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,82 - 7,76 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,73 - 7,68 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,65 - 7,60 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,60 - 7,53 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,68 (s, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 4,70 - 4,65 (m, 2 H), 4,65 - 4,45 (m, 2 H), 3,80 - 3,72 (t, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,62 - 3,58 (t, J = 4,4 Hz, 2 H), 2,47 (s, 3 H).

25 Ejemplo 98-1

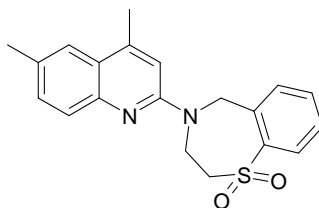
1,1-dióxido de la 4-[6-metil-4-(pirrolidin-3-iloxi)-quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



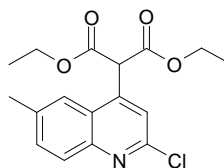
30 3-{{2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il}oxi}pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

Ejemplo 99

1,1-dióxido de la 4-(4,6-dimetilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

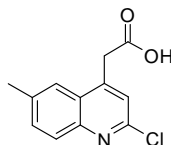


5 (2-cloro-6-metilquinolin-4-il)propanodioato de dietilo



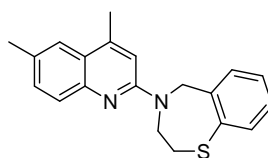
10 A una solución de la 2,4-dicloro-6-metilquinolina (2,11 g, 10 mmoles) y 1,3-propanodioato de dietilo (2,64 g, 20 mmoles) en N,N-dimetilformamida (40 ml) se le añade el carbonato potásico anhidro (2,8 g, 20 mmoles). Se agita la mezcla a 70°C durante 3 horas, se vierte sobre agua-hielo (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (100 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (150 ml × 2) y se secan con sulfato sódico. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo del 20 al 30 % en éter de petróleo), obteniéndose 1,34 g del producto deseado (el rendimiento es del 40%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 336.

15 ácido (2-cloro-6-metilquinolin-4-il)acético



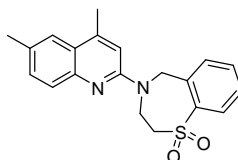
20 A una solución del (2-cloro-6-metilquinolin-4-il)-propanodioato de dietilo (100 mg, 0,30 mmoles) en metanol (2 ml) se le añade una solución acuosa de hidróxido sódico (2 N, 2 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se acidifica la mezcla reaccionante hasta un pH de 4 con una solución acuosa de ácido clorhídrico (5 N) y se extrae con acetato de etilo (10 ml × 3). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco. EM (ESI⁺) [(M+H)⁺] 236.

4-(4,6-dimetilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



25 En un vial de microondas de 0,5 ml sellado se calienta con agitación a 160°C durante 2 horas una solución del ácido (2-cloro-6-metilquinolin-4-il)acético (118 mg, 0,5 mmoles) y 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (247 mg, 1,5 mmoles) en n-butanol (0,2 ml). Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano (50 ml), se lava con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (50 ml) y salmuera (50 ml), se seca con sulfato sódico anhidro y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo del 20 al 30 % en éter de petróleo), obteniéndose 100 mg del producto deseado (el rendimiento es del 62%). EM (ESI⁺) [(M+H)⁺] 321.

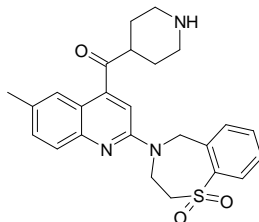
35 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dimetilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



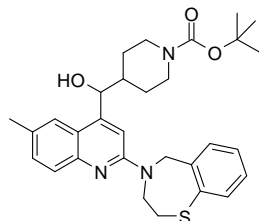
A una solución de la 4-(4,6-dimetilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (100 mg, 0,31 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade el ácido 3-cloroperbenzoico (167 mg, pureza: 70%, 0,78 mmoles) a temperatura ambiente durante 4 horas. Se lava la mezcla resultante con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (10 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el producto deseado. EM (ESI⁺) [(M+H)⁺] 353, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,99 (d, J = 7,58 Hz, 1 H), 7,88 (d, J = 7,33 Hz, 1 H), 7,65 (t, J = 7,20 Hz, 1 H), 7,60 - 7,42 (m, 3 H), 7,35 (d, J = 8,34 Hz, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 5,12 (ancha s, 2 H), 4,43 (ancha s, 2 H), 3,65 (ancha s, 2 H), 2,53 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H).

10 Ejemplo 100

[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il](piperidin-4-il)metanona



4-[[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il](hidroxi)metil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



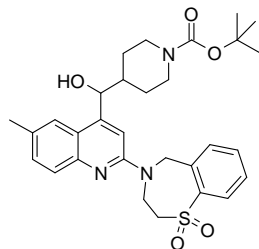
15

A una solución de la 4-(4-bromo-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (385 mg, 1,0 mmoles, obtenida de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluorometoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) en tetrahidrofurano (10 ml), que se enfría a -78°C, se le añade lentamente el butil-litio (0,8 ml, 1,3 mmoles) y se agita la mezcla durante 5 minutos, después se le añade lentamente una solución del 4-formil-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (153 mg, 1,3 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml). Después de seguir agitando a -78°C durante 2 horas, se diluye la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml) y se extrae con diclorometano (20 ml × 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo del 20 al 40 % en éter de petróleo), obteniéndose 360 mg del producto deseado (el rendimiento es del 70%). EM (ESI⁺) [(M+H)⁺] 520.

20

25

4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il](hidroxi)metil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

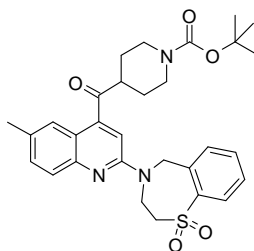


30

A una solución del 4-[[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il](hidroxi)metil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (519 mg, 1,0 mmoles) en dicloro-metano (10 ml) se le añade el ácido 3-cloroperbenzoico (537 mg, pureza: 70 %, 2,2 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se añade a la mezcla anterior una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (3 ml). Se lava la fase orgánica separada con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (5 ml) y salmuera (5 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo del 20 al 50 % en éter de petróleo), obteniéndose 300 mg del producto deseado. EM (ESI⁺) [(M+H)⁺] 552.

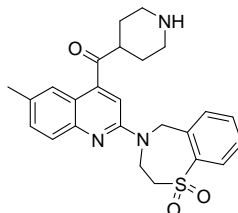
35

40 4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]carbonil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo



A una solución del 4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il](hidroxi)metil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (200 mg, 0,36 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade el reactivo de Dess-Martin (226 mg, 0,54 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta que finaliza la reacción, cuyo seguimiento se hace por CL/EM, y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo del 20 al 30 % en éter de petróleo), obteniéndose 150 mg del producto deseado. EM (ESI⁺) [(M+H)⁺] 550.

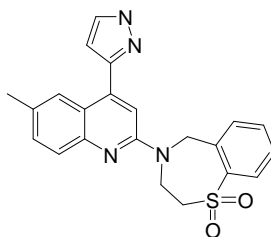
10 [2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il](piperidin-4-il)metanona



A una solución del 4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]carbonil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (100 mg, 0,18 mmoles) en diclorometano (1 ml) se le añade el ácido trifluoroacético (1 ml). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente hasta que finaliza la reacción, cuyo seguimiento se hace por CL/EM, y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (eluyendo con metanol del 1 al 10 % en diclorometano), obteniéndose 60 mg del producto deseado. EM (ESI⁺) [(M+H)⁺] 450, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,01 (dd, J = 7,83, 1,26 Hz, 1 H), 7,90 (d, J = 7,07 Hz, 1 H), 7,68 - 7,56 (m, 2 H), 7,51 - 7,38 (m, 3 H), 7,34 (s, 1 H), 5,26 (ancha s, 2 H), 4,5 (ancha s, 2 H), 3,70 - 3,58 (m, 2 H), 3,37 (s, 2 H), 3,35 - 3,32 (m, 1 H), 3,14 - 3,03 (m, 2 H), 2,71 (td, J = 12,25, 2,78 Hz, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 1,79 (m, 2 H), 1,69 - 1,51 (m, 2 H).

Ejemplo 101

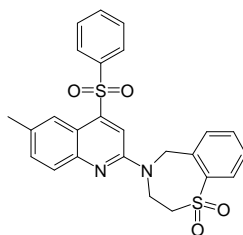
1,1-dióxido de la 4-[6-metil-4-(1H-pirazol-3-il)-quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



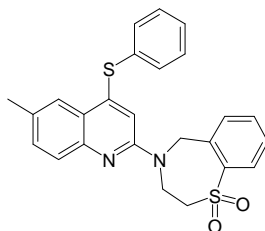
A una solución del 1,1-dióxido de la 8-(4-bromo-6-metil-quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (115 mg, 0,28 mmoles, obtenido de modo similar al 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-(trifluormetoxi)quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina del ejemplo 17-1) en dimetoxietano (8 ml) se le añade (trifenilfosfina)paladio (20 mg). Se agita la mezcla durante 10 minutos, se le añade el ácido 1H-pirazol-3-bórico (107 mg, 0,84 mmoles) y después una solución acuosa de carbonato sódico (1 M, 0,5 ml). Se sella el vial de microondas de 10 ml, que contiene la mezcla y se calienta con agitación a 80°C durante 1 hora por irradiación de microondas. Se purifica la mezcla reaccionante por HPLC preparativa, obteniéndose 36,5 mg del producto deseado (el rendimiento es del 10,8%). EM (ESI⁺) [(M+H)⁺] 405, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,41 (s, 1 H), 8,09 - 8,02 (m, 2 H), 7,95 (s, 2 H), 7,69 - 7,53 (m, 4 H), 6,99 (s, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 4,67 (s, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 3,34 (s, 1 H), 2,44 (s, 3 H).

Ejemplo 102

1,1-dióxido de la 4-[6-metil-4-(fenilsulfonil)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina

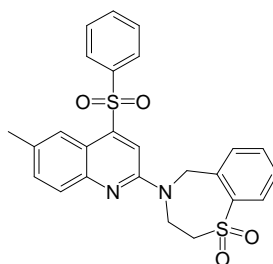


1,1-dióxido de la 4-[6-metil-4-(fenilsulfanil)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



5 Se agita a temperatura ambiente durante 3 días una mezcla del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (1,8 g, 5,0 mmoles, obtenida de modo similar a la del ejemplo 17-1), benzenotiol (0,66 g, 6,0 mmoles), N,N-dimetilpiridin-4-amina (0,74 g, 6 mmoles) y etanol seco (40 ml). Se filtra la mezcla reaccionante y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyendo con un gradiente de acetato de etilo del 10 al 20 % en hexanos), obteniéndose 1,0 g del producto deseado (el rendimiento es del 45%).

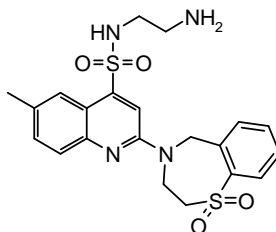
1,1-dióxido de la 4-[6-metil-4-(fenilsulfonil)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



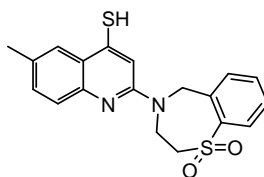
15 Se agita a 0°C durante 2 horas una solución del 1,1-dióxido de la 4-[6-metil-4-(fenilsulfanil)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (223 mg, 0,5 mmoles) y el ácido 3-cloroperbenzoico (340 mg, 2 mmoles) en diclorometano seco (30 ml). Se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (15 ml) y se sigue agitando la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se lava la fase orgánica separada con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml) y una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (15 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 168 mg del producto deseado (el rendimiento es del 70%). EM (ESI⁺) [(M+H)⁺] 479, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,11 - 8,08 (dd, J = 1,2, 8 Hz, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,91 - 7,89 (t, J = 3,6 Hz, 3 H), 7,75 - 7,38 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,65 - 7,58 (m, 3 H), 7,53 - 7,45 (m, 3 H), 7,41 - 7,39 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 5,25 (s, 2 H), 5,15 - 4,20 (ancha s, 2 H), 3,58 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 103

N-(2-aminoetil)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-sulfonamida

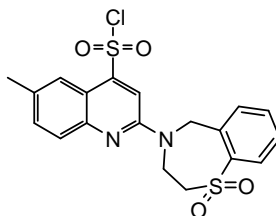


30 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-tiol



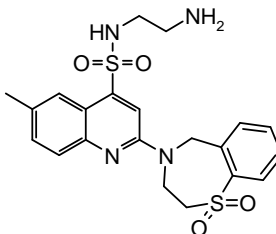
En atmósfera de argón a una solución del 1,1-dióxido de la 4-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (1,5 g, 4 mmoles, obtenida de modo similar al del ejemplo 17-1) en N,N-dimetilformamida seca (100 ml) se le añade metanotiolato sódico (1,4 g, 20 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 130°C durante 16 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a 50°C y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en agua enfriada (150 ml) y en atmósfera de argón se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico del 20% a pH 4 ~ 5. Se extrae la solución resultante con diclorometano enfriado (150 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera enfriada (100 ml × 2) y se concentran con vacío a temperatura ambiente, obteniéndose el producto en bruto, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación.

cloruro de 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-sulfonilo



Se hace burbujear a -10°C cloro gaseoso a través de una solución bien agitada del 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-tiol (el producto en bruto del paso anterior) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) con una velocidad tal que la temperatura se mantenga entre -5°C y -10°C. Después de agitar durante 30 minutos, se interrumpe el burbujeo de cloro y se vierte la mezcla sobre hielo (10 g) y en pequeñas porciones se añade el bicarbonato sódico (8 g). Se extrae la mezcla resultante con diclorometano enfriado (100 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua enfriada (100 ml), se secan con sulfato sódico y se filtran. Se emplea el líquido filtrado para el paso siguiente sin más purificación.

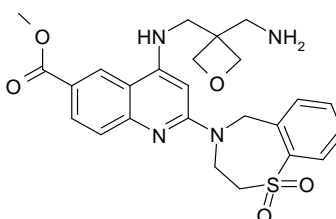
N-(2-aminoetil)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-sulfonamida



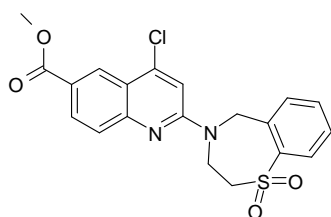
A una solución enfriada de la etano-1,2-diamina (320 mg, 5,4 mmoles) en diclorometano (50 ml) se le añaden a 0°C la trietilamina (3 gotas) y después el cloruro de 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-sulfonilo (el líquido filtrado del paso anterior). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 56,38 mg del producto deseado (el rendimiento de los tres pasos es del 3,1%). EM (ESI⁺) [(M+H)⁺] 461, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,11 (s, 1 H), 7,99 - 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,85 - 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,67 - 7,63 (m, 3 H), 7,49 - 7,45 (m, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 4,76 - 4,03 (m, 2 H), 3,63 - 3,59 (t, 2 H), 3,03 - 3,00 (m, 4 H), 2,46 (s, 3 H).

Ejemplo 104

4-({[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxilato de metilo

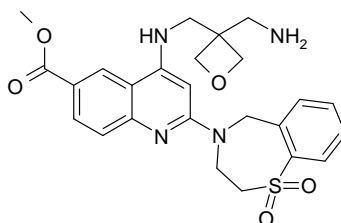


4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxilato de metilo



- 5 A una solución agitada del 4-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxilato de metilo (1,5 g, 3,9 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añade a 0°C el ácido 3-cloroperbenzoico (1,68 g, 9,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 20 minutos y se trata con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (10 ml). Se lava la fase orgánica separada con una solución acuosa saturada de carbonato sódico (10 ml) y salmuera (10 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose 1,38 g del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 85%).

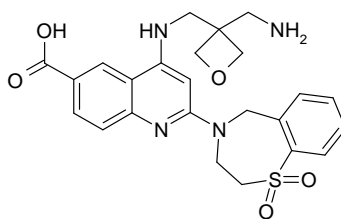
4-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)amino)-2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxilato de metilo



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6-1 del esquema 52 empleando el 4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxilato de metilo y oxetano-3,3-diildimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 497, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,57 (d, 1 H), 7,95 (d, 1 H), 7,85 (m, 2 H), 7,71 (t, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,46 - 7,38 (m, 2 H), 6,18 (s, 1 H), 5,07 (s, 2 H), 4,32 (m, 6 H), 3,80 (s, 3 H), 3,55 (m, 4 H), 2,95 (s, 2 H).

Ejemplo 105

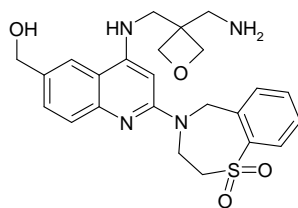
- 25 ácido 4-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxílico



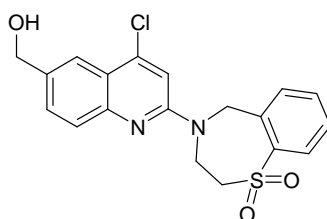
- 30 A una solución agitada del 4-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxilato de metilo (100 mg, 0,2 mmoles) en tetrahidrofurano y agua (4 ml, V/V = 3/1) se le añade hidróxido sódico (40 mg, 1,0 mmoles). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se concentra la mezcla resultante con vacío para eliminar el disolvente orgánico. Se acidifica la solución acuosa residual con una solución acuosa de ácido cítrico (5 ml, 20%) y se extrae con diclorometano (15 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose un sólido pegajoso, que se purifica por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol al 5 % en diclorometano), obteniéndose
- 35 20 mg del producto deseado en forma de sólido. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 483, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,78 (s, 1 H), 8,01 (d, 1 H), 7,90 (m, 2 H), 7,61 (t, 1 H), 7,47 (t, 1 H), 7,32 (d, 1 H), 6,29 (s, 1 H), 5,76 (s, 2 H), 4,40 (m, 6 H), 3,78 (s, 2 H), 3,62 (s, 2 H), 3,17 (m, 2 H).

Ejemplo 106

- 40 [4-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il]metanol



[4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il]metanol

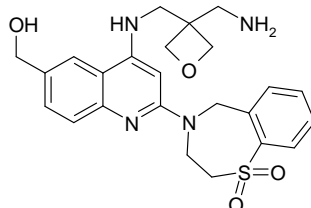


5

En atmósfera de nitrógeno a una suspensión de hidruro de litio y aluminio (46 mg, 1,21 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añade a 0°C una solución de 4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxilato de metilo (400 mg, 0,96 mmoles) en tetrahidrofurano (10 ml). Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se agita durante 2 horas, se enfría a 0°C y se trata con agua (0,2 ml) para interrumpir la reacción. Se agita la mezcla resultante durante 30 minutos, se seca con sulfato sódico anhidro, se filtra y se concentra con vacío, obteniéndose 321 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 86%).

10

[4-((3-(aminometil)oxetan-3-il)metil)amino)-2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il]-metanol



15

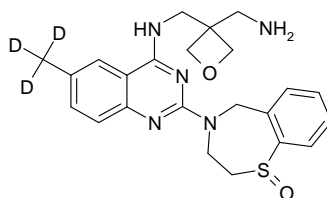
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6-1 del esquema 52 empleando [4-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il]metanol y oxetano-3,3-diildimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 469, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,93 (d, 1 H), 7,83 (m, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,34 (s, 2 H), 7,25 (t, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,10 (t, 1 H), 5,04 (s, 2 H), 4,47 (d, 2 H), 4,34 (m, 6 H), 3,58 (d, 2 H), 3,52 (d, 2 H), 2,96 (t, 2 H), 1,79 (m, 2 H).

20

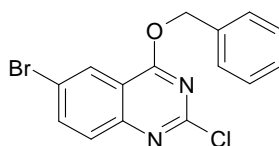
Ejemplo 107

N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-6-trideuteriometil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina

25



4-(benciloxi)-6-bromo-2-cloroquinazolina

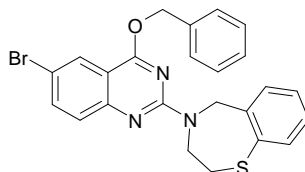


30

A una solución enfriada de la 6-bromo-2,4-dicloro-quinazolina (1,39 g, 5 mmoles) en tetrahidrofurano (50 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de alcohol bencilico (0,52 ml, 5 mmoles) y hidruro sódico (210 mg, 5,25 mmoles,

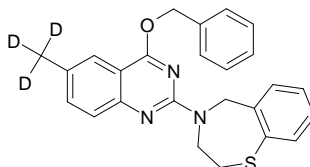
al 60 % en aceite mineral) en tetrahidrofurano (15 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, se vierte la mezcla reaccionante sobre agua fría (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (50 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico y se concentra con vacío, obteniéndose 1,73 g del producto deseado en forma de sólido amarillo (el rendimiento es del 99%).

5 4-[4-(benciloxi)-6-bromoquinazolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



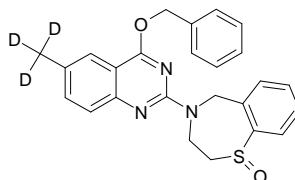
10 Se calienta a 80°C durante 10 minutos una mezcla de 4-(benciloxi)-6-bromo-2-cloroquinazolina (700 mg, 2,0 mmoles) y 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (990 mg, 6,0 mmoles). Se enfría la mezcla reaccionante resultante a temperatura ambiente y se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con diclorometano), obteniéndose 600 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 62,7%).

4-[4-(benciloxi)-6-trideuteriometilquinazolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



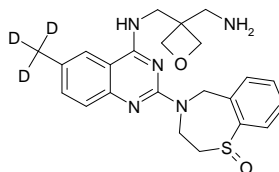
15 En atmósfera de nitrógeno a una solución enfriada de la 4-[4-(benciloxi)-6-bromoquinazolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (239 mg, 0,50 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se le añade por goteo a -78°C durante 5 minutos el n-butil-litio (0,5 ml, 0,80 mmoles) en tetrahidrofurano, después se le añade por goteo a -78°C durante 5 minutos el trifluormetanosulfonato de metilo-d³ (134 mg, 0,80 mmoles). Después de agitar a -78°C durante 1 hora, se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora más. Se trata la mezcla reaccionante con agua deuterada (5 ml). Se extrae la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el compuesto deseado.

25 1-óxido de la 4-[4-(benciloxi)-6-trideuteriometilquinazolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina



30 A una solución de la 4-[4-(benciloxi)-6-trideuterio-metilquinazolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (417 mg, 1,0 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade el ácido 3-cloroperoxibenzoico (233 mg, 1,0 mmoles, 75%). Después de agitar durante 1 hora, se lava la mezcla con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico (3 ml), una solución acuosa de hidróxido sódico al 10% (5 ml) y salmuera (5 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en diclorometano), obteniéndose el producto deseado en forma de sólido blanco.

35 N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-6-trideuteriometil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina



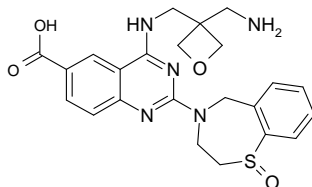
40 Se calienta a 170°C durante 20 minutos una mezcla del 1-óxido de la 4-[4-(benciloxi)-6-trideuteriometilquinazolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (700 mg, 1,62 mmoles) y oxetano-3,3-diildimetanamina (752 mg, 6,5 mmoles), se enfría la mezcla a temperatura ambiente y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose 60 mg del produc-

to deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 8,4%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 441, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,78 - 7,73 (m, 2 H), 7,69 - 7,67 (m, 1 H), 7,62 - 7,45 (m, 2 H), 7,44 - 7,40 (m, 1 H), 7,38 - 7,34 (m, 1 H), 5,27 (d, J = 16 Hz, 1H), 4,77 (ancha s, 1 H), 4,68 - 4,64 (m, 2 H), 4,52 - 4,47 (m, 2 H), 4,11 - 4,01 (m, 2 H), 3,49 - 3,35 (m, 2 H), 3,50 - 3,40 (m, 1 H), 3,40 - 3,34 (m, 1H), 3,04 (s, 2 H).

5

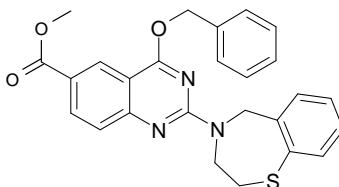
Ejemplo 108-1

ácido 4-({[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil}amino)-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-6-carboxílico



10

4-(benciloxi)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-6-carboxilato de metilo



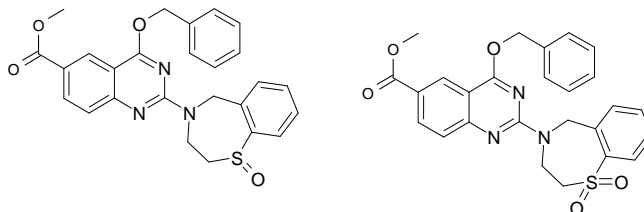
15

En atmósfera de nitrógeno a una solución de la 4-(4-benciloxi-6-bromoquinazolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (239 mg, 0,5 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se le añade por goteo a -78°C durante 5 minutos el n-butil-litio (0,5 ml, 0,8 mmoles) en tetrahidrofurano y después se le añade hielo seco (2,5 mmoles) a -78°C. Después de agitar a -78°C durante 1 hora, se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora más. Se trata la mezcla reaccionante con una solución saturada de cloruro amónico (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (25 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto en bruto del ácido. A una solución del anterior ácido en bruto en metanol (15 ml) se le añade a 0°C el cloruro de sulfinilo (2 ml) y se calienta la mezcla a 70°C durante 1 hora. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra con vacío. Se disuelve el residuo en acetato de etilo y se lava la solución con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en diclorometano), obteniéndose el éster de metilo deseado.

20

25

4-(benciloxi)-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-6-carboxilato de metilo y 4-(benciloxi)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinazolina-6-carboxilato de metilo



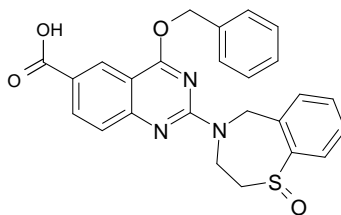
30

A una solución del 4-(benciloxi)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-6-carboxilato de metilo (800 mg, 1,75 mmoles) en diclorometano se le añade lentamente el ácido m-cloroperóxibenzoico (602 mg, 2,625 mmoles, pureza: 75 %) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora. Se lava la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de tiosulfato sódico, una solución acuosa de hidróxido sódico al 10 % y salmuera. Se seca la fase orgánica resultante con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en diclorometano), obteniéndose 350 mg del 4-(benciloxi)-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-6-carboxilato de metilo y 400 mg del 4-(benciloxi)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-6-carboxilato de metilo.

35

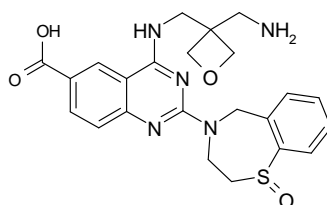
40

ácido 4-(benciloxi)-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-6-carboxílico



A la solución del 4-(benciloxi)-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-6-carboxilato de metilo (350 mg, 0,74 mmoles) en la mezcla de tetrahidrofurano y agua (10 ml, V/V = 4:1) se le añade el hidróxido de litio (178 mg, 7,4 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, se acidifica con ácido clorhídrico (2 N) y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con acetato de etilo al 10 % en diclorometano), obteniéndose el ácido 4-(benciloxi)-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-6-carboxílico; EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 460.

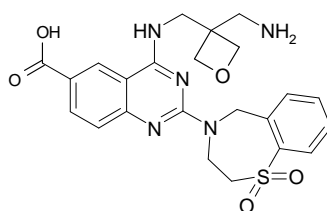
ácido 4-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)amino)-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-6-carboxílico



Se calienta a 170°C durante 30 minutos una mezcla del ácido 4-(benciloxi)-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-6-carboxílico (170 mg, 0,37 mmoles) y oxetano-3,3-diildimetanamina (128 mg, 1,11 mmoles). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el ácido 4-([3-(amino-metil)oxetan-3-il]metil)amino)-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-6-carboxílico, EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 468, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,91 - 8,61 (m, 2 H), 8,09 - 8,00 (m, 1 H), 7,77 - 7,74 (m, 1 H), 7,68 - 7,65 (m, 1 H), 7,51 - 7,42 (m, 2 H), 7,27 - 7,13 (m, 1 H), 5,26 - 5,17 (m, 2 H), 4,89 - 4,68 (m, 4 H), 4,52 - 4,45 (m, 2 H), 4,40 - 4,31 (m, 2 H), 4,10 - 3,84 (m, 2 H), 3,20 - 3,01 (m, 2 H).

Ejemplo 108-2

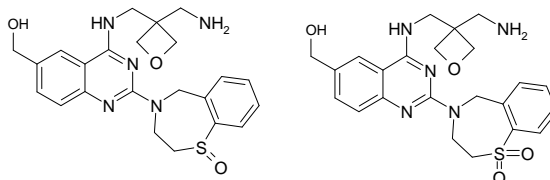
ácido 4-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinazolina-6-carboxílico



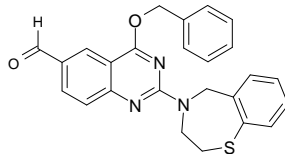
Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 108-1 del esquema 54 empleando el ácido 4-(benciloxi)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-6-carboxílico y oxetano-3,3-diildimetanamina, EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 484, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,95 (ancha s, 1 H), 8,68 (m, 1H), 8,04 (d, J = 9,1 Hz, 1 H), 7,77 - 7,73 (m, 2 H), 7,68 - 7,63 (m, 1 H), 7,48 - 7,43 (m, 1 H), 7,24 - 7,19 (m, 1 H), 5,11 (ancha s, 2 H), 4,59-4,30 (ancha s, 6 H), 4,20 (m, 1H), 4,0 (m, 1H), 3,58 (ancha s, 2 H), 3,12 (m, 2 H).

Ejemplo 109-1 y ejemplo 109-2

[4-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)amino)-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-6-il]metanol y [4-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-6-il]metanol

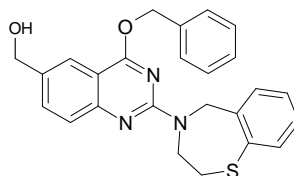


4-(benciloxi)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-6-carbaldehído



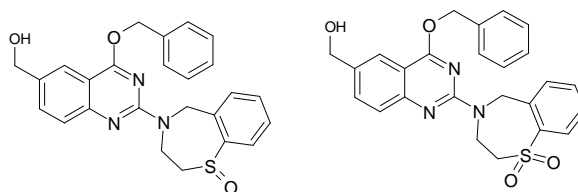
- 5 A una solución enfriada de la 4-(4-benciloxi-6-bromo-quinazolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina (500 mg, 1,048 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se le añade a -78°C la N,N-dimetilformamida anhidra (150 μl , 1,94 mmoles). Después de agitar a -78°C durante 30 minutos, se calienta la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml \times 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (40 ml) y salmuera (40 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose 410 mg del producto en bruto en forma de sólido amarillo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 428.

[4-(benciloxi)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-6-il]metanol



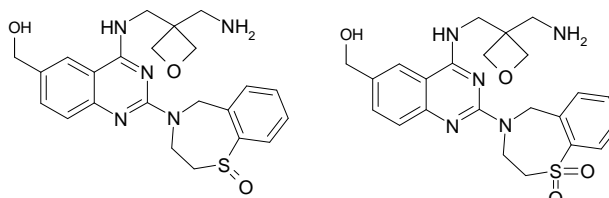
- 15 A una solución del 4-(benciloxi)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolína-6-carbaldehído (3,0 g, 7,0 mmoles) en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml) se le añade a 0°C el borhidruro sódico (270 mg, 7,13 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 15 minutos, se calienta la mezcla resultante a temperatura ambiente, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml \times 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (40 ml) y salmuera (40 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose 2,85 g del producto deseado en forma de sólido amarillo (el rendimiento es del 95%), EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 430.

- 25 [4-(benciloxi)-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-6-il]metanol y [4-(benciloxi)-2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-6-il]-metanol



- 30 A una solución del [4-(benciloxi)-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-6-il]metanol (1,0 g, 2,33 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añade a 0°C el ácido 3-cloroperoxibenzoico (536 mg, 2,33 mmoles, pureza: 75 %). Después de agitar a 0°C durante 15 minutos, se calienta la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con diclorometano (20 ml \times 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (40 ml) y salmuera (40 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío, obteniéndose 0,90 g de la mezcla de [4-(benciloxi)-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-6-il]metanol y [4-(benciloxi)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-6-il]metanol en forma de sólido amarillo.

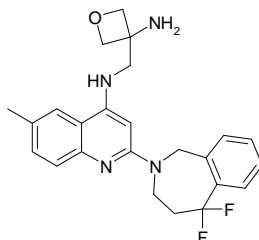
[4-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)amino]-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-6-il]metanol y [4-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolín-6-il]metanol



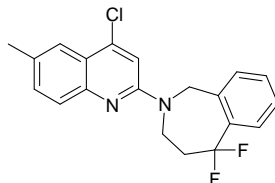
Se calienta a 160°C durante 30 minutos una mezcla del [4-(benciloxi)-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-6-il]metanol y el [4-(benciloxi)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-6-il]metanol (700 mg, aprox. 1,57 mmoles) y oxetano-3,3-diildimetanamina (700 mg, 6,03 mmoles). Después de enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con diclorometano (20 ml × 3). Se lavan las fases orgánicas con salmuera (40 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el [4-((3-(aminometil)oxetan-3-il)metil)amino]-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-6-il]metanol, EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 454, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,139 (s, 1 H), 7,918 (s, 1 H), 7,71 (m, 2 H), 7,48 (m, 3 H), 7,316 (d, J = 8 Hz, 1 H), 5,21 (m, 2 H), 4,75 (m, 2 H), 4,51 (m, 4 H), 4,369 (s, 3 H), 3,93 (ancha s, 1 H), 3,15 (ancha s, 2 H), 2,989 (s, 2 H) y el [4-((3-(aminometil)oxetan-3-il)metil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-6-il]-metanol, EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 470, RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,197 (s, 1 H), 7,789 (m, 3 H), 7,62 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,48 (m, 2 H), 7,316 (s, 1 H), 5,12 (m, 3 H), 4,48 (m, 8 H), 3,917 (s, 2 H), 3,569 (ancha s, 2 H), 2,951 (ancha s, 2 H).

Ejemplo 110-1

N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolina-4-amina

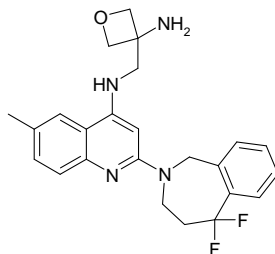


20 2-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[c]azepina



Se calienta a 160°C durante 5 horas por irradiación de microondas una solución de la 2,4-dicloro-6-metilquinolina (500 mg, 2,358 mmoles) y 5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina (432 mg, 2,358 mmoles) en n-butanol (10 ml). Se vierte la mezcla reaccionante resultante sobre agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo), obteniéndose 550 mg del producto deseado en forma de sólido (el rendimiento es del 65 %).

30 N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolina-4-amina

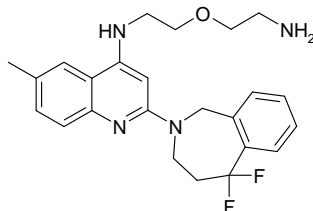


Se calienta a 120°C durante 1,5 horas por irradiación de microondas una solución de la 2-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina (250 mg, 0,697 mmoles), 3-(aminometil)oxetano-3-amina (119 mg, 0,697 mmoles, pureza: 60 %), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (39 mg, 0,0697 mmoles), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio(II) (51 mg, 0,0697 mmoles), tert-butoxido sódico (134 mg, 1,394 mmoles) en 1,4-dioxano (10 ml). Se vierte la mezcla reaccionante resultante sobre agua (10 ml) y se extrae con diclorometano (20 ml × 3), se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol del 0 al 10 % en diclorometano) y HPLC preparativa, obteniéndose 14 mg del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 4,4%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,67 - 7,65 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,61 - 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,46 - 7,39

(m, 2 H), 7,33 - 7,29 (m, 2 H), 6,15 (s, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 4,63 - 4,61 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,58 - 4,56 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,32 - 4,29 (t, J = 5,5, 5,6 Hz, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 2,55 - 2,45 (m, 2 H), 2,42 (s, 3 H).

Ejemplo 110-2

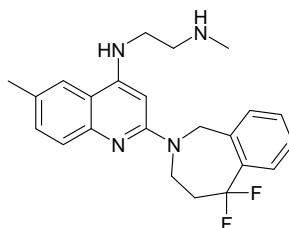
5 N-[2-(2-aminoetoxi)etil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolina-4-amina



10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y 2-(2-aminoetoxi)etano-1-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 427, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,60 - 7,50 (d, J = 7,2 Hz 1 H), 7,50 - 7,40 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,40 - 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,30 - 7,15 (m, 5 H), 5,85 (s, 1 H), 5,05 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 3,75 - 3,65 (m, 2 H), 3,55 - 3,45 (m, 2 H), 3,40 - 3,30 (m, 2 H), 2,90 - 2,80 (t, 2 H), 2,50 - 2,40 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H).

Ejemplo 110-3

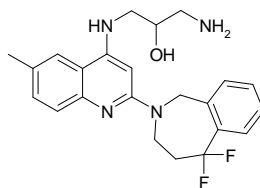
15 N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]-N'-metiletano-1,2-diamina



20 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y (2-aminoetil)(metil)amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 397, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,60 - 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,45 - 7,30 (m, 2 H), 7,30 - 7,10 (m, 5 H), 5,85 (s, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 3,35 - 3,20 (m, 2 H), 2,97 - 2,85 (m, 2 H), 2,50 - 2,40 (m, 5 H), 2,35 (s, 3 H).

Ejemplo 110-4

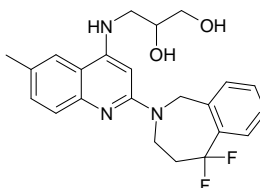
25 1-amino-3-[[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-2-ol



30 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y 1,3-diaminopropan-2-ol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 413, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,60 - 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,45 - 7,35 (m, 2 H), 7,30 - 7,10 (m, 5 H), 5,85 (s, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 3,85 - 3,75 (m, 1 H), 3,35 - 3,20 (m, 1 H), 3,20 - 3,10 (m, 1 H), 3,00 - 2,90 (m, 1 H), 2,75 - 2,65 (m, 1 H), 2,45 - 2,35 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H).

Ejemplo 110-5

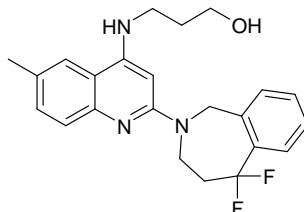
35 3-[[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y 3-aminopropano-1,2-diol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 414, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,60 - 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,50 - 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,35 - 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,25 - 7,10 (m, 2 H) 5,85 (s, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,20 (s, 2 H), 3,95 - 3,85 (m, 1 H), 3,70 - 3,50 (m, 2 H), 3,20 - 3,10 (m, 2 H), 2,50 - 2,40 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H).

Ejemplo 110-6

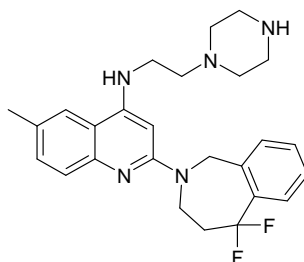
3-[[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-1-ol



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y 3-aminopropan-1-ol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 398, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃Cl) δ ppm 7,60 - 7,40 (m, 3 H), 7,35 - 7,25 (m, 4 H), 5,85 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 3,90 - 3,80 (m, 2 H), 3,45 - 3,30 (m, 2 H), 2,55 - 2,45 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H).

Ejemplo 110-7

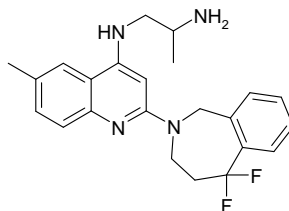
2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-N-[2-(piperazin-1-il)etil]quinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y 2-(piperazin-1-il)etano-1-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 452, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃Cl) δ ppm 7,52 - 7,44 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,41 - 7,40 (m, 2 H), 7,25 - 7,10 (m, 4 H), 5,80 (s, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 3,21 - 3,17 (m, 2 H), 2,86 - 2,84 (m, 4 H), 2,70 - 2,67 (m, 2 H), 2,44 - 2,42 (m, 6 H), 2,35 (s, 3 H).

Ejemplo 110-8

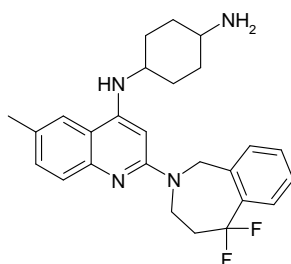
N¹-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]propano-1,2-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y propano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 397, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃Cl) δ ppm 7,54 - 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,47 - 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,40 - 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,25 - 7,16 (m, 4 H) 5,85 (s, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,29 - 4,24 (m, 2 H), 3,22 - 3,17 (m, 2 H), 2,91 - 2,89 (m, 1 H), 2,46 - 2,33 (m, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,20 - 1,18 (m, 3 H).

Ejemplo 110-9

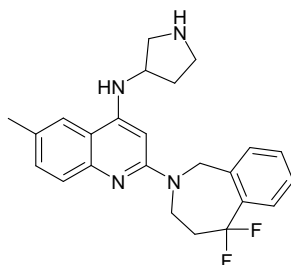
cis-N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]ciclohexano-1,4-diamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y cis-ciclohexano-1,4-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 437, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,60 - 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,50 - 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,40 - 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,30 - 7,15 (m, 5 H), 5,95 (s, 1 H), 4,80 - 4,70 (d, J = 4,0 Hz, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 3,10 (s, 1 H), 2,70 - 2,60 (m, 1 H), 2,50 - 2,40 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,05 (s, 2 H), 1,80 (s, 2 H), 1,50 - 1,30 (m, 4 H).

10 Ejemplo 110-10

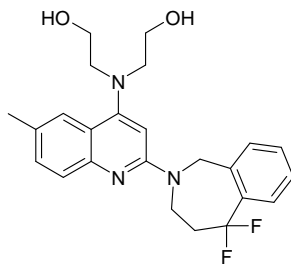
2-(9,9-difluor-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-6-il)-6-metil-N-(pirrolidin-3-il)quinolina-4-amina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y pirrolidina-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 409, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,60 - 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,50 - 7,40 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,40 - 7,30 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,30 - 7,20 (m, 4 H), 5,85 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 3,65 (s, 1 H), 3,30 - 3,20 (m, 1 H), 3,20 - 2,90 (m, 3 H), 2,50 - 2,40 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,20 - 2,10 (m, 2 H).

20 Ejemplo 110-11

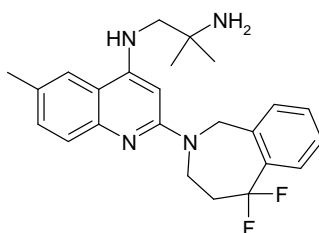
2,2'-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]imino}dianol



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y 2,2'-iminodietanol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 428, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,90 - 7,70 (m, 2 H), 7,70 - 7,60 (m, 2 H), 7,50 - 7,30 (m, 3 H), 6,40 (s, 1 H), 5,85 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 4,15 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,58 (s, 2 H), 3,25 (s, 2 H), 2,60 - 2,50 (m, 3 H), 2,35 (s, 3 H).

Ejemplo 110-12

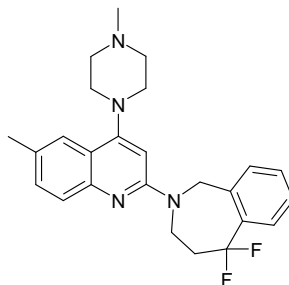
N~1~-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metilpropano-1,2-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y 2-metilpropano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,06 (s, 1 H), 7,79 - 7,69 (m, 3 H), 7,61 - 7,58 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1 H), 7,53 - 7,49 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,46 - 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,13 (s, 1 H), 5,12 (s, 2 H), 4,24 - 4,21 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 2,73 - 2,64 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 1,42 (s, 6 H).

Ejemplo 110-13

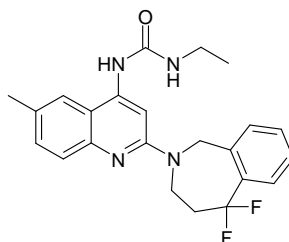
5,5-difluor-2-[6-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)-quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y 1-metilpiperazina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 423, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,93 - 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,77 - 7,75 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,71 - 7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,62 - 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,56 - 7,52 (t, J = 8 Hz, 1 H), 7,49 - 7,45 (t, J = 8 Hz, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 5,18 (s, 2 H), 4,32 - 4,29 (t, J = 6 Hz, 2 H), 3,97 - 3,89 (m, 2 H), 3,77 - 3,68 (m, 2 H), 3,61 - 3,51 (m, 2 H), 3,50 - 3,39 (m, 2 H), 3,03 (s, 3 H), 2,79 - 2,67 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H).

Ejemplo 110-14

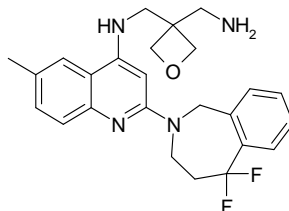
1-[2-(9,9-difluor-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]anulen-6-il)-6-metilquinolin-4-il]-3-etilurea



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y etilurea. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 12,30 (s, 1 H), 9,62 - 9,55 (m, 1 H), 8,40 - 8,20 (m, 1 H), 7,82 - 7,70 (m, 2 H), 7,60 - 7,38 (m, 4 H), 7,12 (s, 1 H), 5,00 - 4,80 (m, 2 H), 4,50 - 4,10 (m, 2 H), 3,42 - 3,30 (m, 2 H), 2,70 - 2,50 (m, 2 H), 1,92 (s, 3 H), 1,31 - 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

Ejemplo 110-15

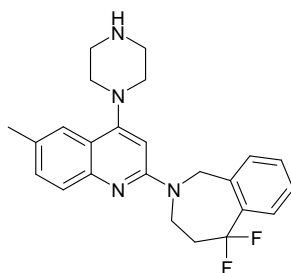
N-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 110-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y oxetano-3,3-diildimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 439, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8,08 (s, 1 H), 7,80 (m, 3 H), 7,67 (d, 1 H), 7,60 (t, 1 H), 7,54 (t, 1 H), 6,18 (s, 1 H), 5,16 (s, 2 H), 4,68 - 4,62 (m, 4 H), 4,32 (t, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 3,54 (s, 2 H), 2,78 (m, 2 H), 2,54 (s, 3 H).

Ejemplo 111-1

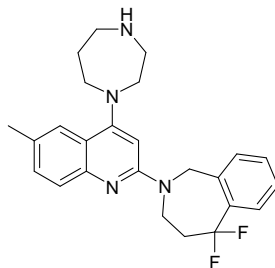
5,5-difluor-2-[6-metil-4-(piperazin-1-il)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina



Se calienta a 150°C durante 2 horas por irradiación de microondas una mezcla de la 2-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina (100 mg, 0,279 mmoles) y piperazina (300 mg, 3,488 mmoles). Se purifica la mezcla reaccionante resultante por HPLC preparativa y después por SPE. Se concentra el líquido eluido con vacío y se seca el residuo por liofilización, obteniéndose 38,87 mg del producto deseado (el rendimiento es del 34,1%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 409, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,65 - 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,55 - 7,45 (t, 2 H), 7,40 - 7,30 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,38 - 7,25 (m, 2 H), 7,28 - 7,20 (m, 1 H), 6,35 (s, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 3,20 - 3,00 (m, 8 H), 2,60 - 2,45 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ejemplo 111-2

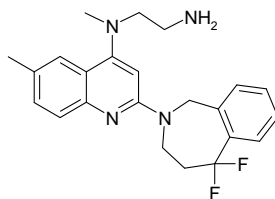
2-[4-(1,4-diazepan-1-il)-6-metilquinolin-2-il]-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 111-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y [1,4]diazepano. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 423, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃Cl) δ ppm 7,60 - 7,58 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,55 - 7,53 (m, 2 H), 7,45 - 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,34 - 7,24 (m, 3 H), 6,41 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,33 - 4,32 (d, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,43 - 3,40 (m, 4 H), 3,17 - 3,14 (m, 4 H), 2,51 - 2,47 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H), 2,20 (ancha s, 1H), 2,04 -2,01 (m, 2 H).

Ejemplo 111-3

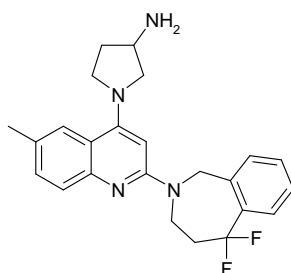
N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]-N-metiletano-1,2-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 111-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y (2-aminoetil)(metil)amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 397, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,60 - 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,45 - 7,35 (m, 2 H), 7,30 - 7,10 (m, 5 H), 5,85 (s, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 3,35 - 3,20 (m, 2 H), 2,97 - 2,80 (m, 2 H), 2,50 - 2,35 (m, 5 H), 2,40 - 2,30 (s, 3 H).

Ejemplo 111-4

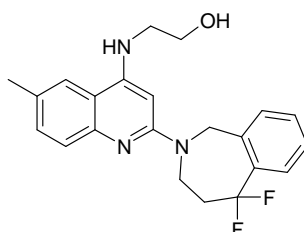
1-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidina-3-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 111-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y pirrolidina-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 409, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,65 (s, 1 H), 7,62 - 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,55 - 7,45 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,45 - 7,40 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,40 - 7,30 (t, 1 H), 7,30 - 7,20 (m, 3 H), 5,85 (s, 1 H), 4,85 (s, 2 H), 4,30 (s, 2 H), 3,80 - 3,70 (m, 3 H), 3,60 - 3,50 (m, 2 H), 3,40 - 3,30 (m, 1 H), 2,50 - 2,40 (m, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,30 - 2,10 (m, 1 H).

Ejemplo 111-5

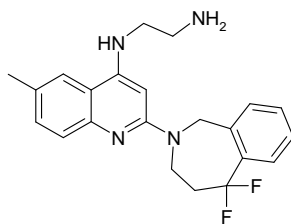
2-[[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]etanol



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 111-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y 2-aminoetanol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 384, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,60 - 7,40 (m, 3 H), 7,35 - 7,20 (m, 4 H), 5,87 (s, 1 H), 4,88 - 4,87 (d, J = 16,4 Hz, 2 H), 4,33 (s, 2 H), 3,90 - 3,87 (m, 2 H), 3,41 - 3,37 (m, 2 H), 2,52 - 2,47 (m, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 2,00 - 1,97 (m, 2 H).

Ejemplo 111-6

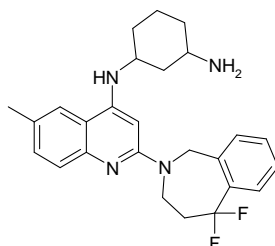
N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 111-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y etano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 383, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,72 - 7,70 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,70 - 7,67 (d, J = 6,8 Hz, 2 H), 7,65 - 7,42 (m, 3 H), 6,00 (s, 1 H), 5,02 (s, 2 H), 4,23 - 4,20 (t, 2 H), 3,88 - 3,78 (t, 2 H), 3,58 - 3,55 (t, 2 H), 2,71 - 2,61 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H).

Ejemplo 111-7

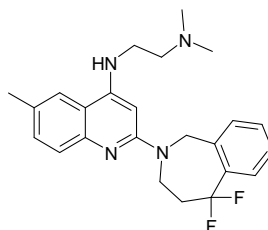
N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 111-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y ciclohexano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺]437, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,01 - 7,97 (d, J = 15,2 Hz, 1 H), 7,69 - 7,65 (m, 3 H), 7,55 - 7,41 (m, 3 H), 5,92 - 5,91 (d, J = 2,4 Hz, 2 H), 5,02 - 4,92 (m, 2 H), 4,31 - 4,10 (m, 2 H), 3,83 - 3,60 (m, 1 H), 3,41 - 3,32 (m, 1 H), 2,69 - 2,63 (m, 2 H), 2,45 - 2,43 (m, 3 H), 2,38 - 2,32 (m, 1 H), 2,19 - 2,11 (m, 1 H), 2,10 - 1,98 (m, 2 H), 1,70 - 1,65 (m, 2 H), 1,44 - 1,29 (m, 2 H).

Ejemplo 111-8

N'-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]-N,N-dimetiletano-1,2-diamina



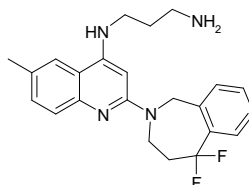
10

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 111-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y N,N-dimetiletano-1,2-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,61 (s, 2 H), 7,59 (s, 1 H), 7,46 - 7,44 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,37 - 7,42 (m, 1 H), 7,31 - 7,29 (m, 2 H), 5,93 (s, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 4,25 (m, 2 H), 3,45 - 3,41 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,69 - 2,65 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,53 - 2,44 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H).

15

Ejemplo 111-9

N'-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina



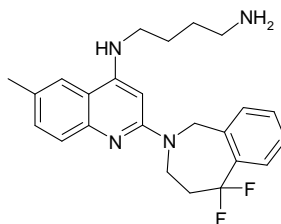
20

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 111-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y propano-1,3-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 397, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,60 - 7,52 (m, 3 H), 7,40 - 7,32 (t, J = 2,4 Hz, 2 H), 7,30 - 7,20 (m, 2 H), 5,92 (s, 1 H), 4,30 - 4,20 (m, 2 H), 3,38 - 3,30 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,81 - 2,74 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,51 - 2,40 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,90 - 1,80 (m, 2 H), 1,32 - 1,25 (m, 2 H).

25

Ejemplo 111-10

N'-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]butano-1,4-diamina



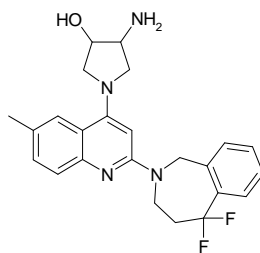
30

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 111-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y butano-1,4-diamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,60 - 7,52 (m, 3 H), 7,40 - 7,35 (t, J = 2,4 Hz, 2 H), 7,32 - 7,20 (m, 2 H), 5,90 (s, 1 H), 4,30 - 4,20 (m, 2 H), 3,35 - 3,25 (m, 2 H), 2,78 - 2,68 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,51 - 2,40 (m, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,78 - 1,68 (m, 2 H), 1,68 - 1,58 (m, 2 H), 1,32 - 1,25 (m, 2 H).

35

Ejemplo 111-11

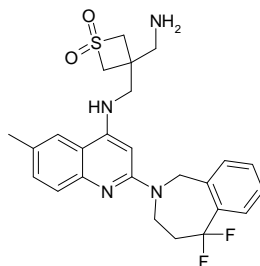
trans-4-amino-1-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidin-3-ol



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 111-1 del esquema 56 empleando la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y [(3S,4S)-4-hidroxipirrolidin-3-il]carbamato de tert-butilo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 425, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,75 (s, 1 H), 7,65 - 7,55 (m, 2 H), 7,50 - 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,42 - 7,35 (t, 1 H), 7,35 - 7,25 (m, 2 H), 5,60 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,60 - 4,50 (m, 1 H), 4,25 - 4,15 (m, 1 H), 4,15 - 4,00 (m, 3 H), 3,90 - 3,80 (m, 1 H), 3,80 - 3,70(m, 1 H), 3,65 - 3,55 (m, 1 H), 3,30 (s, 2 H), 2,60 - 2,40 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H).

Ejemplo 112-1

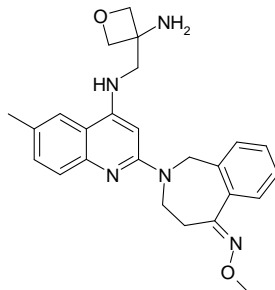
- 10 N-[(3-(aminometil)-1,1-dioxidotietan-3-il]metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinolina-4-amina



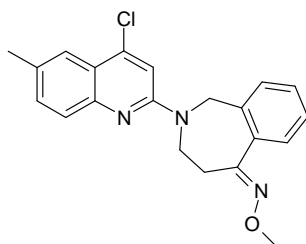
- 15 Se calienta a 110°C durante una noche una solución de la 2-(4-cloro-6-metil-quinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina (218 mg, 0,609 mmoles), (1,1-dioxido-tietano-3,3-diil)dimetanamina (110 mg, 0,670 mmoles), (tris-(dibencilidenoacetona) dipaladio(0) (56 mg, 0,061 mmoles), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftaleno (38 mg, 0,061 mmoles) y tert-butóxido sódico (117 mg, 1,218 mmoles) en tolueno (5 ml). Se vierte la mezcla reaccionante resultante sobre agua (10 ml) y se extrae con diclorometano (20 ml × 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash y HPLC preparativa, obteniéndose 50 mg del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 17%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 487, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,970 (s, 1 H), 7,751 - 7,703 (m, 3 H), 7,618 - 7,593 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,533 - 7,497 (m, 2 H), 6,377 (s, 1 H), 5,107 (s, 1 H), 4,315 - 4,106 (m, 6 H), 3,993 (s, 1 H), 3,569 (s, 1 H), 2,708 - 2,645 (m, 2 H), 2,479 (s, 3 H).

Ejemplo 112-2

- 25 N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-[(5E)-5-(metoxiimino)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]-6-metilquinolina-4-amina

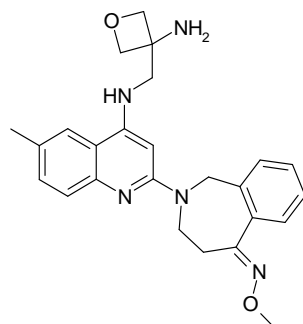


- 30 (5E)-2-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-N-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepin-5-imina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar a la 2-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina del ejemplo 110-1 del esquema 56 empleando la 2,4-dicloro-6-metilquinolina y N-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepina-5-imina.

N-[(3-aminoxetan-3-il)metil]-2-[(5E)-5-(metoxiimino)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]-6-metilquinolina-4-amina

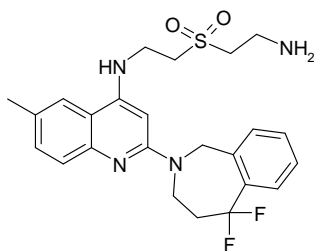


10 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 112-1 del esquema 56 empleando la (5E)-2-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-N-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepina-5-imina y 3-(aminometil)oxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 432, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,965 (s, 1 H), 7,706 - 7,684 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,609 - 7,586 (m, 3 H), 7,453 - 7,376 (m, 2 H), 6,100 (s, 1 H), 5,035 (s, 2 H), 4,695 - 4,623 (m, 4 H), 4,014 - 3,987 (m, 4 H), 3,928 (s, 3 H), 3,258 - 3,242 (m, 2 H), 2,471 (s, 3 H).

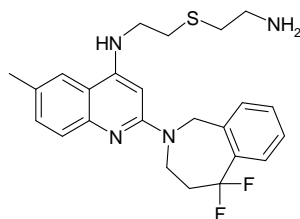
15

Ejemplo 113

N-{2-[(2-aminoetil)sulfonil]etil}-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolina-4-amina



N-{2-[(2-aminoetil)sulfonil]etil}-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolina-4-amina

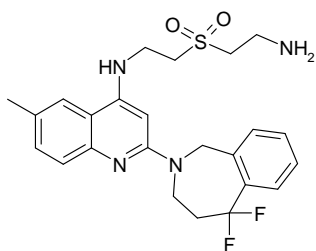


20

Se calienta a 150°C durante 8 horas una mezcla de la 2-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina (160 mg, 0,447 mmoles) y la 2-[(2-aminoetil)-sulfanil]etano-1-amina (1,5 ml). Se concentra la mezcla reaccionante resultante con vacío. Se disuelve el residuo en diclorometano (20 ml), se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y salmuera (20 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol del 10 al 20 % en diclorometano), obteniéndose 180 mg del producto deseado en forma de aceite (el rendimiento es del 91,1%), EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 443.

25

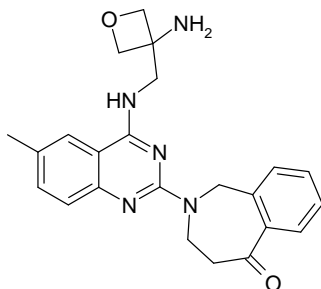
30 N-{2-[(2-aminoetil)sulfonil]etil}-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolina-4-amina



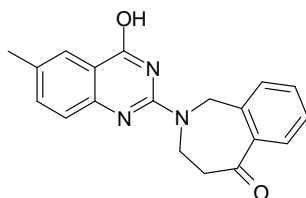
A una solución de la N-{2-[(2-aminoetil)sulfanil]etil}-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolina-4-amina (120 mg, 0,271 mmoles) en ácido acético (2 ml) se le añade el permanganato potásico (60 mg, 0,38 mmoles). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 5 mg del producto deseado en forma de sólido. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 475, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,81 (s, 1 H), 7,77 - 7,68 (m, 2 H), 7,676 (s, 1 H), 7,56 (dd, J = 7,2, 1,2 Hz, 2 H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,07 (ancha s, 2 H), 4,60 (ancha s, 2 H), 4,27 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,01 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,62 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,53 (m, 2 H), 3,42 (m, 2 H), 2,48 (s, 3 H).

Ejemplo 114-1

2-(4-[[3-aminooxetan-3-il)metil]amino]-6-metil-quinazolin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepin-5-ona

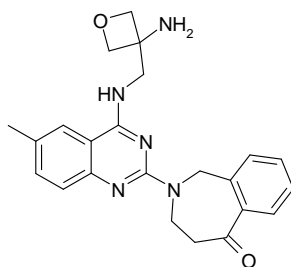


15 2-(4-hidroxi-6-metilquinazolin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepin-5-ona



A una solución agitada de la 2-cloro-4(3H)-quinazolinona (580 mg, 3,0 mmoles) y la 1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepin-5-ona (591 mg, 3,0 mmoles) en tolueno (20 ml) se le añade la trietilamina (626 μl, 4,5 mmoles). Después de mantener la mezcla reaccionante resultante en ebullición a reflujo durante una noche, se enfría y se recoge el sólido formado por filtración, se lava con etanol (10 ml) y acetato de etilo (10 ml) y se seca con vacío, obteniéndose 775 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 81%).

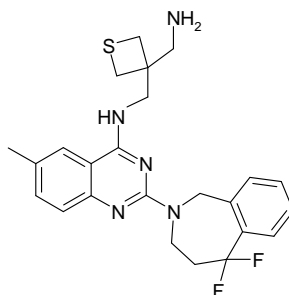
2-(4-[[3-aminooxetan-3-il)metil]amino]-6-metil-quinazolin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepin-5-ona



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 62-1 del esquema 23 empleando la 2-(4-hidroxi-6-metil-quinazolin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepin-5-ona y 3-(aminometil)oxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 404, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,94 (s, 1 H), 7,90 (d, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,65 - 7,55 (m, 3 H), 7,45 (t, 1 H), 5,40 (s, 2 H), 4,77 - 7,72 (m, 4 H), 4,40 (s, 2 H), 4,05 (ancha s, 2 H), 3,35 (t, 2 H), 2,43 (s, 3 H).

Ejemplo 114-2

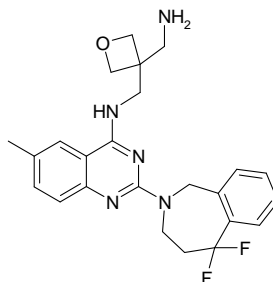
N-([3-(aminometil)tietan-3-il]metil)-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinazolina-4-amina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 114-1 del esquema 23 empleando la 2-cloro-4(3H)-quinazolinona, 5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y tietano-3,3-diildimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 456, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,701 - 7,683 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,605 (s, 1 H), 7,574 - 7,554 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,392 - 7,336 (m, 2 H), 7,298 - 7,251 (t, J = 8,4, 10,4 Hz, 2 H), 4,990 (s, 2 H), 4,309 - 4,283 (t, J = 4,8, 5,6 Hz, 2 H), 4,035 (s, 2 H), 3,119 - 3,095 (d, J = 9,6 Hz, 2 H), 3,016 - 2,992 (d, J = 9,6 Hz, 2 H), 2,849 (s, 2 H), 2,478 - 2,413 (m, 2 H), 2,356 (s, 3 H).
- 10

Ejemplo 114-3

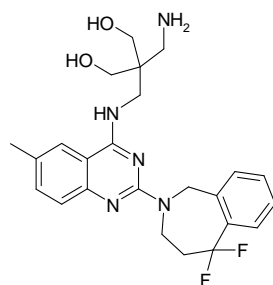
N-([3-(aminometil)oxetan-3-il]metil)-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinazolina-4-amina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 114-1 del esquema 23 empleando la 2-cloro-4(3H)-quinazolinona, 5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina y oxetano-3,3-diildimetanamina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 440, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,00 (s, 1 H), 7,67 (m, 3 H), 7,56 (d, 1 H), 7,45 (m, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 4,64 (d, 2 H), 4,58 (d, 2 H), 4,21 (s, 4 H), 3,41 (s, 2 H), 2,63 (ancha s, 2 H), 2,44 (s, 3 H).
- 20

Ejemplo 114-4

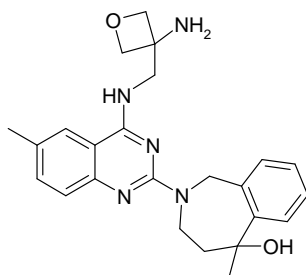
2-(aminometil)-2-([2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinazolin-4-il]amino)metil)-propano-1,3-diol



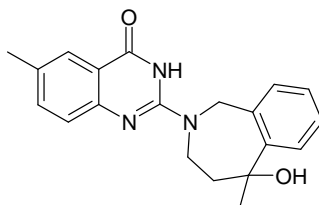
- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado por purificación del compuesto del ejemplo 114-3 por HPLC preparativa en medio ácido. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 458, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,96 (s, 1 H), 7,63 - 7,75 (m, 4 H), 7,50 (t, 1 H), 7,43 (t, 1 H), 5,17 (s, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 3,94 (s, 2 H), 3,76 (m, 4 H), 3,25 (s, 2 H), 2,68 (s, 2 H), 2,45 (s, 3 H).
- 30

Ejemplo 115

2-(4-([3-(aminooxetan-3-il)metil]amino)-6-metil-quinazolin-2-il)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-5-ol



2-(5-hidroxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzoazepin-2-il)-6-metil-3H-quinazolin-4-ona

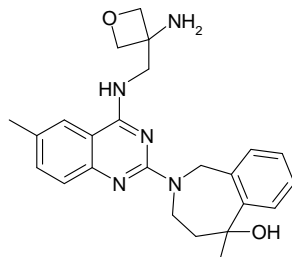


5

A una suspensión de la 2-(4-hidroxi-6-metilquinazolin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepin-5-ona (500 mg, 1,57 mmoles) en tetrahidrofurano (15 ml) se le añade a 0°C una solución de bromuro de metil-magnesio en tetrahidrofurano (3 M, 0,57 ml, 1,72 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 4 horas, se vierte sobre una solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml) y se agita durante 10 minutos. Se extrae la mezcla resultante con diclorometano (15 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexanos), obteniéndose 350 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 66,5%).

10

2-(4-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]amino]-6-metil-quinazolin-2-il)-5-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-5-ol



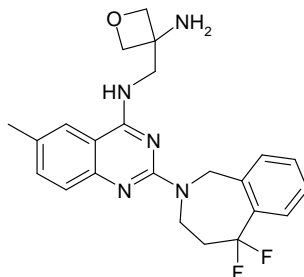
15

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 114-1 del esquema 57 empleando la 2-(5-hidroxi-5-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzoazepin-2-il)-6-metil-3H-quinazolin-4-ona y 3-(aminometil)oxetano-3-amina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 420, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,95 (s, 1 H), 7,66 (d, 2 H), 7,57 (d, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 7,30 (m, 2 H), 5,31 (d, 2 H), 4,80 (m, 4 H), 4,73 (d, 2 H), 4,39 (ancha s, 2 H), 3,97 (ancha s, 2 H), 2,45(s, 3 H), 1,64 (s, 3 H).

20

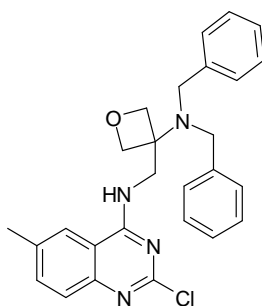
Ejemplo 116-1

N-[[3-(aminooxetan-3-il)metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinazolina-4-amina



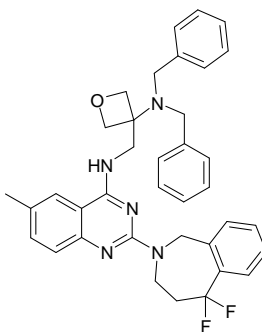
25

2-cloro-N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil]-6-etilquinazolina-4-amina



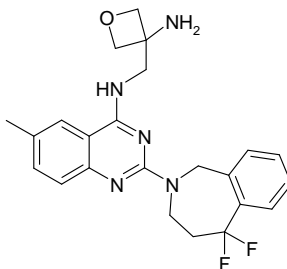
5 A una solución de la 2,4-dicloro-6-metilquinazolina (1,0 g, 4,69 mmoles) en metanol (10 ml) se le añaden la 3-(amino-metil)-N,N-dibenciloxetano-3-amina (1,4 g, 5,16 mmoles, pureza: 60%) y la trietilamina (0,1 g, 1 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se concentra la mezcla con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo), obteniéndose 1,6 g del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 76%).

10 N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinazolina-4-amina



15 A una solución de la 2-cloro-N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil]-6-metilquinazolina-4-amina (200 mg, 0,436 mmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añaden la 5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina (80 mg, 0,436 mmoles) y trietilamina (89 mg, 0,872 mmoles). Se calienta la mezcla a 120°C durante 30 minutos por irradiación de microondas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua (10 ml) y se extrae con diclorometano (15 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con acetato de etilo al 20 % en éter de petróleo), obteniéndose 190 mg del producto en forma de sólido marrón (el rendimiento es del 72%).

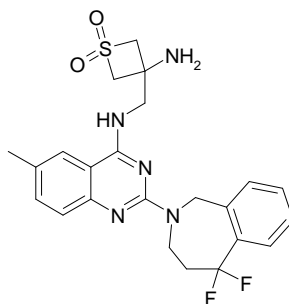
20 N-[[3-(aminoxetan-3-il)metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinazolina-4-amina



25 Se agita a temperatura ambiente con presión de hidrógeno durante una noche una solución de N-[[3-(dibencilamino)oxetan-3-il]metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinazolina-4-amina (190 mg, 0,314 mmoles) y ácido trifluoroacético (1 gota) en metanol en presencia de hidróxido de paladio sobre carbón (50 mg). Se filtra la mezcla resultante y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 32 mg del producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 24%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 426, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,696 (s, 1 H), 7,654 - 7,636 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,607 - 7,588 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,404 - 7,367 (m, 2 H), 7,341 - 7,283 (m, 2 H), 5,011 (s, 2 H), 4,683 - 4,626 (m, 2 H), 4,556 - 4,540 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,335 - 4,307 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,084 (s, 2 H), 5,528 - 2,432 (m, 2 H), 2,398 (s, 3 H).

Ejemplo 116-2

N-[(3-amino-1,1-dioxidotietan-3-il)metil]-2-(5,5-di-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinazolina-4-amina

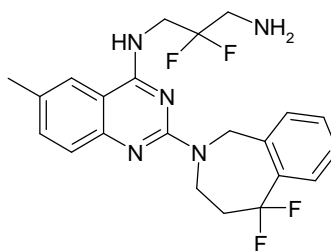


- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 116-1 del esquema 57 empleando la 2,4-dicloro-6-metil-quinazolina, 3-(aminometil)-N,N-dibencil(1,1-dioxido)tietan-3-amina y 5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 474, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,73 (s, 1 H), 7,65(d, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 7,29- 7,45 (m, 4 H), 5,02 (s, 2 H), 4,04 - 4,62 (m, 2 H), 4,34 (t, 2 H), 4,12 (t, 2 H), 4,01 - 4,04 (m, 2 H), 2,47 (m, 2 H), 2,41 (s, 3 H).

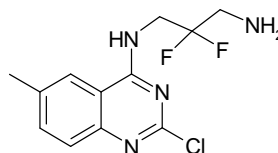
10

Ejemplo 117

N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinazolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-diamina

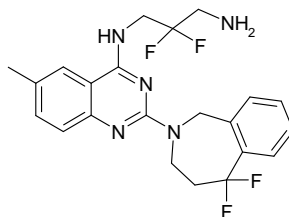


- 15 N-(2-cloro-6-metilquinazolin-4-il)-2,2-difluorpropano-1,3-diamina



- 20 A una solución de la 2,2-difluorpropano-1,3-diamina (1,1 g, 10 mmoles) y trietilamina (1,4 ml, 10 moles) en diclorometano (15 ml) se le añade por goteo una solución de la 2,4-dicloro-6-metilquinazolina (500 mg, 2,36 mmoles) en diclorometano (5 ml). Después de agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, se vierte sobre agua (50 ml) y se extrae con diclorometano (50 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (50 ml), se secan con sulfato sódico anhidro y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna flash (eluyendo con metanol del 10 al 25 % en diclorometano), obteniéndose 41,8 mg del producto deseado en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 62%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 287.

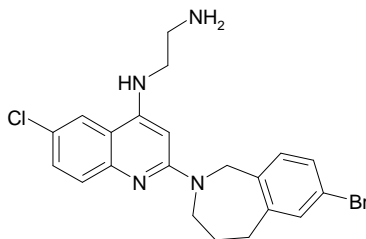
- 25 N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinazolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-diamina



- 30 Se calienta a 160°C durante 30 minutos una solución de N-(2-cloro-6-metilquinazolin-4-il)-2,2-difluorpropano-1,3-diamina (97 mg, 0,34 mmoles) y 5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina (310 mg, 1,70 mmoles) en n-butanol (1 ml). Se purifica la mezcla reaccionante resultante por HPLC preparativa, obteniéndose 24,3 mg del compuesto deseado en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 434, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,96 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,58 (m, 2 H), 7,46 (m, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 4,36 (t, J = 13,6 Hz, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 3,58 (t, J = 16 Hz, 2 H), 2,67 (ancha s, 2 H), 2,44 (s, 3 H).

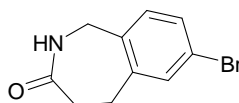
Ejemplo 118-1

N-[2-(7-bromo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-cloroquinolin-4-il]etano-1,2-diamina



5

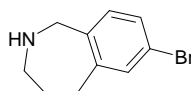
7-bromo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-2-benzazepin-3-ona



10 A una solución enfriada de la 6-bromo-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (100 g, 0,44 moles) en tolueno se le añaden la azida sódica (150 g, 2,2 moles) y después por goteo el ácido trifluorometanosulfónico (200 ml). Una vez finalizada la adición, se retira el baño de hielo y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo, se basifica lentamente con carbonato potásico a pH > 10 y se extrae con diclorometano (1000 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose un residuo, que se separa por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 35 g de producto en bruto. Se emplea para el paso siguiente sin más purificación. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 240.

15

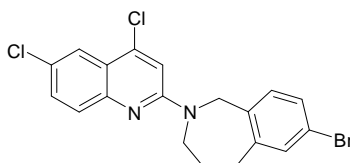
7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina



20 En atmósfera de nitrógeno a una solución de la 7-bromo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-2-benzazepin-3-ona (35 g, 146 mmoles) en 1,2-dimetoxietano (400 ml) se le añade una solución de un complejo de borano-sulfuro de dimetilo (1,0 M en tetrahidrofurano, 40 ml) y se agita la mezcla resultante a reflujo durante una noche. Se trata la mezcla reaccionante con metanol, se acidifica con ácido clorhídrico 2 M y se agita durante 2 horas más. Se concentra la mezcla resultante con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 4,6 g del producto. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 226. RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,21 (d, J = 5 Hz, 1 H), 7,15 - 7,13 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1 H), 6,89 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3,79 (s, 2 H), 3,11 - 3,08 (m, 2 H), 2,82 - 2,79 (m, 2 H), 2,38 (ancha s, 1 H), 1,63 - 1,61 (m, 2 H).

25

7-bromo-2-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina

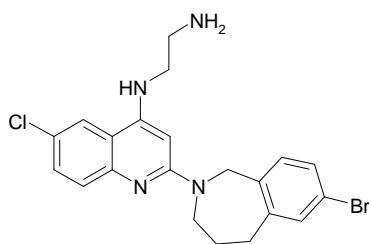


30

35 En un vial de microondas de 10 ml se calienta con agitación a 160°C por irradiación de microondas durante 1 hora una mezcla de la 2,4,6-tricloroquinolina (300 mg, 1,29 mmoles), 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (291 mg, 1,29 mmoles) y n-butanol (3 ml). Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (10 ml) y se lava con agua (10 ml). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 222 mg de producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 41%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 421.

35

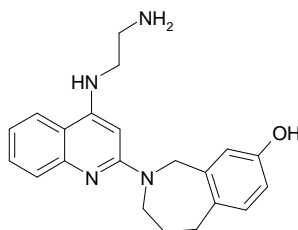
N-[2-(7-bromo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-cloroquinolin-4-il]etano-1,2-diamina



5 En un vial de microondas de 5 ml se calienta con agitación a 160°C por irradiación de microondas durante 2 horas una mezcla de la 7-bromo-2-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (200 mg, 0,47 mmoles) y etano-1,2-diamina (0,5 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 38 mg de producto (el rendimiento es del 18%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 445, RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,90 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 5,99 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,13 (m, 2 H), 3,40 (m, 2 H), 3,00 (m, 4 H), 1,90 (m, 2 H).

10 Ejemplo 118-2

2-{4-[(2-aminoetil)amino]quinolin-2-il}-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-2-benzazepin-8-ol

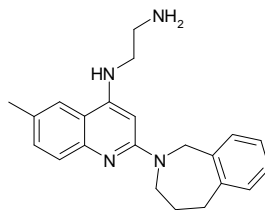


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando el 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina-8-ol (producto comercial) y la 2,4-dicloro-quinolina (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y la 2,4,6-tricloroquinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 349. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,43 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 6,96 (m, 2 H), 6,56 (m, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,13 (m, 2 H), 3,43 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,96 (m, 4 H), 1,87 (m, 2 H).

20

Ejemplo 118-3

N-[6-metil-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]etano-1,2 diamina

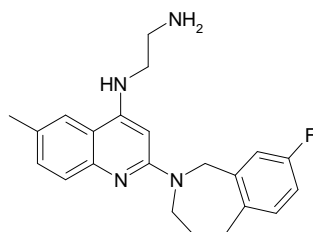


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) y la 2,4-dicloro-6-metilquinolina (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y la 2,4,6-tricloro-quinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 347. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,68 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,29 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,21 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,13 - 7,05 (m, 3 H), 6,67 (ancha s, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,11 (ancha s, 2 H), 3,52 (s, 2 H), 3,05 - 2,99 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 1,77 (s, 2 H).

30

Ejemplo 118-4

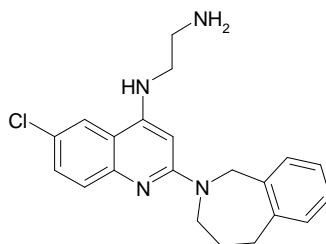
N-[2-(8-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina



- 5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 8-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) y la 2,4-dicloro-6-metilquinolina (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y la 2,4,6-tri-cloroquinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 365. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,68 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,12 (m, 1 H), 6,83 (m, 1 H), 5,93 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,09 (s, 2 H), 3,46 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,00 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H), 1,90 (m, 2 H).

Ejemplo 118-5

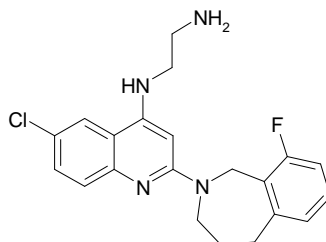
- 10 N-[6-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



- 15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 367. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,47 - 7,42 (m, 2 H), 7,34 (dd, J = 9,0, 2,2 Hz, 1 H), 7,15 - 7,09 (m, 3 H), 5,99 (s, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,11 (ancha s, 2 H), 3,38 - 3,32 (m, 2 H), 3,00 - 2,93 (m, 4 H), 1,87 (t, J = 5,2 Hz, 2 H).

Ejemplo 118-6

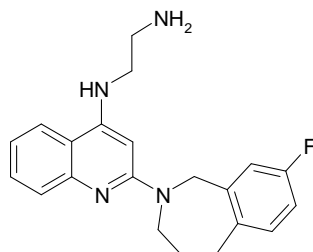
- 20 N-[6-cloro-2-(9-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



- 25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 9-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 385. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,90 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,00 (m, 2 H), 6,11 (s, 1 H), 4,91 (s, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 3,45 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,10 (m, 2 H), 3,00 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 1,89 (m, 2 H).

Ejemplo 118-7

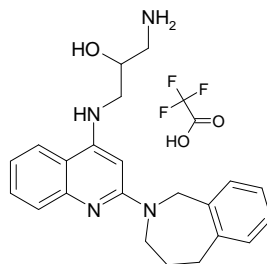
- 30 N-[2-(8-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



- 35 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 8-fluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) y la 2,4-dicloroquinolina (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y la 2,4,6-tricloro-quinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 351. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,52 (t, J = 6,8, 1,2 Hz, 1 H), 7,19 (m, 2 H), 7,02 (m, 2 H), 6,07 (s, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 3,52 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 3,12 (m, 2 H), 3,06 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H).

- 40 Ejemplo 118-8

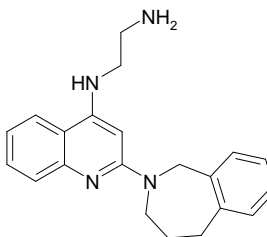
1-amino-3-[[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]amino]propan-2-ol trifluoracetato (sal)



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial), la 2,4-dicloroquinolina (producto comercial) y el 1,3-diaminopropan-2-ol (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina, la 2,4,6-tricloroquinolina y la etano-1,2-diamina respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 363. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,05 - 8,03 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,78 - 7,76 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,72 - 7,68 (m, 1 H), 7,52 - 7,50 (m, 1 H), 7,44 - 7,40 (m, 1 H), 7,23 - 7,19 (m, 3 H), 6,12 (s, 1 H), 4,97 (s, 2 H), 4,16 - 4,11 (m, 3 H), 3,56 - 3,55 (d, J = 6 Hz, 2 H), 3,20 - 3,16 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1 H), 3,11 - 3,08 (m, 2 H), 2,99 - 2,94 (m, 1 H), 1,99 - 1,98 (m, 2 H).

Ejemplo 118-9

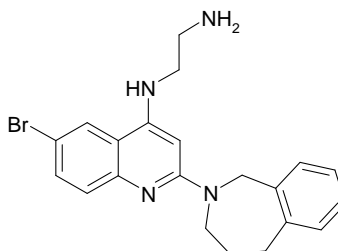
N-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) y la 2,4-dicloro-quinolina (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y la 2,4,6-tricloroquinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 333. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,91 - 7,89 (m, 1 H), 7,62 - 7,60 (m, 1 H), 7,52 - 7,45 (m, 2 H), 7,21 - 7,12 (m, 3 H), 5,96 (s, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 3,51 - 3,47 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 3,04 - 2,98 (m, 5 H), 2,84 (s, 2 H), 1,94 - 1,91 (m, 2 H).

Ejemplo 118-10

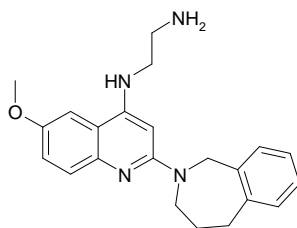
N-[6-bromo-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) y la 6-bromo-2,4-di-cloroquinolina (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y 2,4,6-tricloroquinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,05 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,52 - 7,42 (m, 3 H), 7,16 - 7,12 (m, 3 H), 6,03 (s, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 4,15 (ancha s, 2 H), 3,48 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,07 - 3,03 (m, 4 H), 1,94 (t, J = 5,2 Hz, 2 H).

Ejemplo 118-11

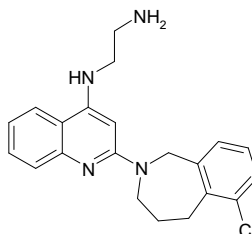
N-[6-metoxi-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) y la 2,4-dicloro-6-metoxiquinolona (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y la 2,4,6-tricloro-quinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 363. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,60 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,25 - 7,18 (m, 4 H), 6,01 (s, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 4,13 (ancha s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,53 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,10 - 3,01 (m, 4 H), 1,96 (s, 2 H).

10 Ejemplo 118-12

N-[2-(6-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina

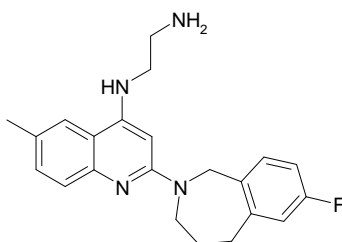


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 5-cloro-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (producto comercial) y la 2,4-dicloro-quinolina (producto comercial) en lugar de la 6-bromo-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona y la 2,4,6-tricloroquinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 367. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,43 (m, 2 H), 7,25 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,12 (m, 2 H), 5,96 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,10 (s, 2 H), 3,41 (m, 2 H), 3,25 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 1,94 (m, 2 H).

20

Ejemplo 118-13

N-[2-(7-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina

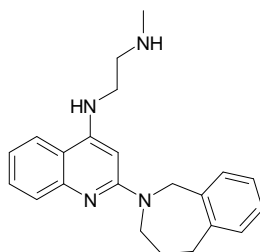


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 6-fluor-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (producto comercial) y la 2,4-dicloro-6-metilquinolina (producto comercial) en lugar de la 6-bromo-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona y la 2,4,6-tricloroquinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 365. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,82 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,45 (m, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 6,94 (m, 1 H), 6,84 (m, 1 H), 6,03 (d, J = 4,0 Hz, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 3,95 (m, 4 H), 3,56 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,10 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H).

30

Ejemplo 118-14

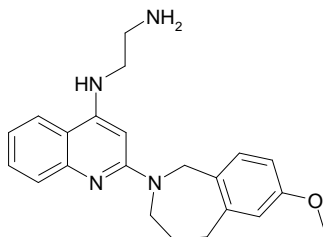
N-metil-N'-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial), la 2,4-dicloroquinolina (producto comercial) y la N-metil-etano-1,2-diamina (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina, 2,4,6-tricloroquinolina y etano-1,2-diamina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 347. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,42 (ancha s, 2 H), 7,88 (s, 1 H), 7,55 (d, J = 6,4 Hz, 1 H), 7,47 (s, 2 H), 7,16 - 7,11 (m, 4 H), 6,01 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 3,20 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,02 (s, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 1,80 (s, 2 H).

10 Ejemplo 118-15

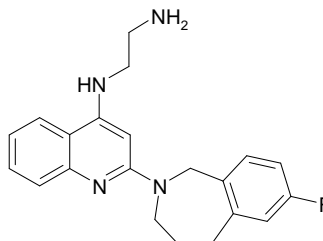
N-[2-(7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) y la 2,4-dicloroquinolina (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y 2,4,6-tricloroquinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 363. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,00 (d, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,63 (t, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,34 (m, 1 H), 6,80 (m, 1 H), 6,76 (m, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,13 (m, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 3,59 (m, 2 H), 3,09 (m, 4 H), 1,97 (m, 2 H).

20 Ejemplo 118-16

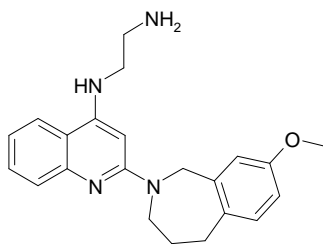
N-[2-(7-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 6-fluor-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (producto comercial) y la 2,4-dicloro-quinolina (producto comercial) en lugar de la 6-bromo-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona y la 2,4,6-tricloroquinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 351. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,55 - 7,49 (m, 2 H), 7,24 (m, 1 H), 6,96 - 6,91 (m, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 4,12 (s, 2 H), 3,55 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,08 (m, 4 H), 1,95 (m, 2 H).

30 Ejemplo 118-17

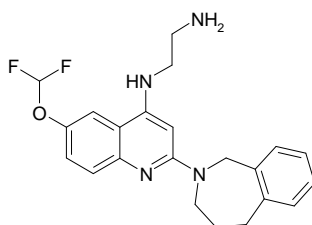
N-[2-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 1 empleando la 8-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) y la 2,4-dicloroquinolina (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y la 2,4,6-tricloro-quinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 363. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,75 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 6,81 (m, 1 H), 6,05 (s, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,15 (m, 2 H), 3,82 (m, 5 H), 3,29 (m, 2 H), 3,07 (m, 2 H), 1,99 (m, 2 H).

10 Ejemplo 118-18

N-[6-(difluorometoxi)-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina

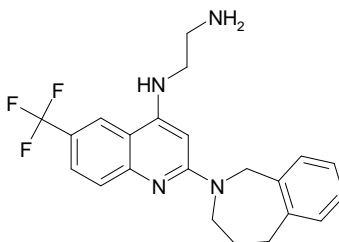


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) y la 2,4-dicloro-6-di-fluormetoxiquinolona (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y la 2,4,6-tricloro-quinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 399. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,47 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,27 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1 H), 7,18 - 7,12 (m, 3 H), 6,79 (t, J = 74,4 Hz, 1 H, HCF₂O-), 6,03 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,15 (ancha s, 2 H), 3,46 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,06 - 3,00 (m, 4 H), 1,91 (t, J = 5,2 Hz, 2 H).

20

Ejemplo 118-19

N-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-(tri-fluormetil)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina

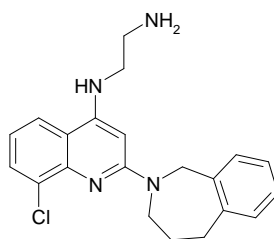


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) y la 2,4-dicloro-6-trifluormetilquinolona (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y la 2,4,6-tricloro-quinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 401. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,36 (s, 1 H), 7,57 - 7,45 (m, 3 H), 7,12 (ancha s, 3 H), 6,99 (s, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 4,15 (ancha s, 2 H), 3,29 (ancha s, 2 H), 3,01 (s, 2 H), 2,82 (s, 2 H), 1,77 (s, 2 H).

30

Ejemplo 118-20

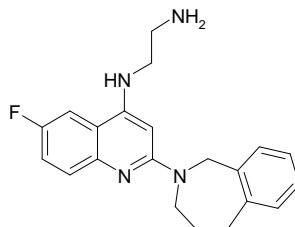
N-[8-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



5 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) y la 2,4,8-tricloro-quinolina (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y la 2,4,6-tricloroquinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 367. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,24 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,60 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,55 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,13 - 7,09 (m, 3 H), 6,98 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,03 (s, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 4,20 (ancha s, 2 H), 3,46 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,07 - 3,02 (m, 4 H), 1,92 (t, J = 5,2 Hz, 2 H).

10 Ejemplo 118-21

N-[6-fluor-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-yl)-quinolin-4-yl]etano-1,2-diamina

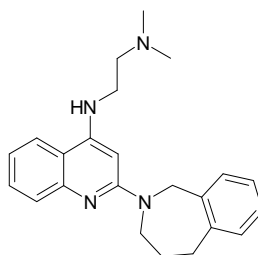


15 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) y la 2,4-dicloro-6-fluorquinolina (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y 2,4,6-tricloroquinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 351. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,60 - 7,52 (m, 2 H), 7,47 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,26 - 7,21 (m, 1 H), 7,17 - 7,12 (m, 3 H), 6,04 (s, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,15 (ancha s, 2 H), 3,45 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,06 - 2,99 (m, 4 H), 1,91 (t, J = 5,4 Hz, 2 H).

20

Ejemplo 118-22

N,N-dimetil-N'-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etano-1,2-diamina

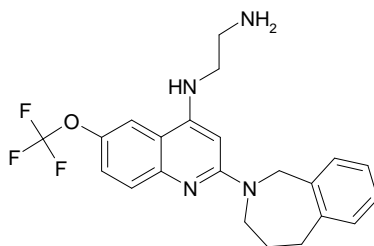


25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial), la 2,4-dicloroquinolina (producto comercial) y la N,N-dimetil-etano-1,2-diamina (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina, 2,4,6-tricloroquinolina y etano-1,2-diamina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 361. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,90 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 7,56 - 7,46 (m, 3 H), 7,15 - 7,11 (m, 4 H), 5,89 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,53 (s, 2 H), 3,05 (s, 2 H), 2,91 (s, 2 H), 2,53 (s, 6 H), 1,80 (s, 2 H).

30

Ejemplo 118-23

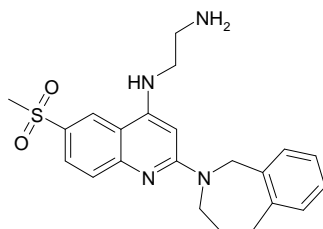
N-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-yl)-6-(tri-fluormetoxi)quinolin-4-yl]etano-1,2-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) y la 2,4-dicloro-6-trifluorometoxiquinolona (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y la 2,4,6-tricloro-quinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 417. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,80 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 10,0 Hz, 1 H), 7,18 - 7,12 (m, 3 H), 6,06 (s, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 4,16 (ancha s, 2 H), 3,46 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,06 - 3,00 (m, 4 H), 1,91 (t, J = 5,2 Hz, 2 H).

10 Ejemplo 118-24

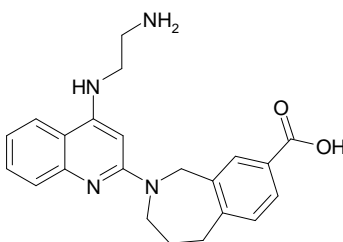
N-[6-(metilsulfonyl)-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) y la 2,4-dicloro-6-metanosulfonylquinolona (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y la 2,4,6-tricloro-quinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,518 (s, 0,5 H), 8,514 (s, 0,5 H), 7,76 - 7,73 (m, 1 H), 7,61 (d, J = 6,4 Hz, 0,5 H), 7,52 (d, J = 6,8 Hz, 0,5 H), 7,47 - 7,34 (m, 1 H), 7,13 - 7,07 (m, 3 H), 6,23 (s, 0,5 H), 6,04 (s, 0,5 H), 4,83 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 4,34 (ancha s, 2 H), 3,15 (ancha s, 4 H), 3,00 (s, 2 H), 2,81 (t, J = 6,4 Hz, 1 H), 1,76 (ancha s, 2 H).

20 Ejemplo 118-25

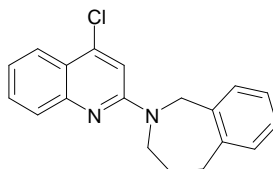
ácido 2-{4-[(2-aminoetil)amino]quinolin-2-il}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina-8-carboxílico



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 118-1 del esquema 59 empleando el ácido 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina-8-carboxílico (producto comercial) y la 2,4-dicloroquinolona (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y la 2,4,6-tri-cloroquinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 377. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,57 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,74 (dd, J = 6,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,18 (m, 2 H), 6,10 (s, 1 H), 4,24 (ancha s, 2 H), 3,62 (m, 2 H), 3,26 (m, 2 H), 3,16 (m, 4 H), 1,91 (m, 2 H).

25 Ejemplo 118-26

2-(4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina



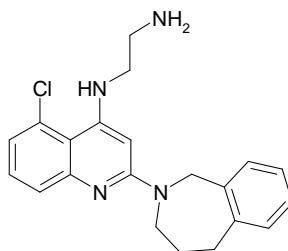
30

35

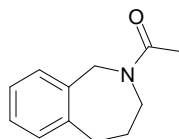
Se obtiene el compuesto epigrafiado del esquema 1 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) y la 2,4-dicloroquinolina (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y la 2,4,6-tricloroquinolina, respectivamente. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 309. RMN-H¹ (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,92 - 7,88 (dd, J = 1,2, 8,0 Hz, 1 H), 7,65 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7,53 - 7,45 (m, 2 H), 7,24 - 7,10 (m, 5 H), 4,81 (s, 2 H), 4,09 (ancha s, 2 H), 3,02 - 2,97 (m, 2 H), 1,94 - 1,88 (m, 2 H).

Ejemplo 119

N-[5-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina

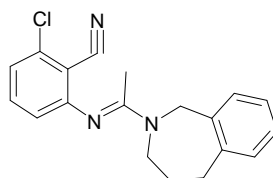


10 1-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)etanona



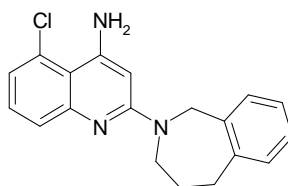
15 Se agita a 0°C una suspensión del clorhidrato de la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (10 g, 54,4 mmoles) en diclorometano seco (450 ml). Se añade la trietilamina (18,21 ml, 130,6 mmoles) y después por goteo se añade el anhídrido acético (6,18 ml, 65,3 mmoles) en diclorometano seco (50 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 1 hora dejando que la temperatura suba lentamente a temperatura ambiente. Se lava la mezcla resultante con ácido clorhídrico 1 N (200 ml) y salmuera (200 ml), se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose 10 g de producto en forma de aceite incoloro (el rendimiento es del 97%). Se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 190.

20 2-cloro-6-[[1-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)etilideno]amino]benzonitrilo



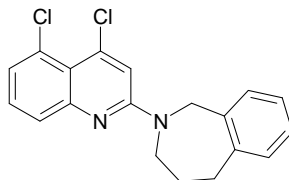
25 Se añade a 10°C el oxiclورو de fósforo (2,93 ml, 32,0 mmoles) a una solución agitada de la 1-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)etanona (5,5 g, 29,0 mmoles) en diclorometano seco (100 ml). Después se agita la mezcla durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se le añade una solución de 2-amino-6-cloro-benzonitrilo (4,43 g, 29,0 mmoles) en diclorometano seco (40 ml) y se calienta la suspensión resultante a reflujo durante 24 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se le añade agua (50 ml) y después una solución saturada de bicarbonato sódico hasta pH 8. Se separa la fase orgánica y se extrae la acuosa con diclorometano (100 ml). Se lava la fracción orgánica con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose un residuo, que se precipita con éter. Se recoge el sólido por filtración y se seca con vacío, obteniéndose 6 g de producto en forma de polvo marrón (el rendimiento es del 63,7%). Se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 324.

35 5-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolina-4-amina



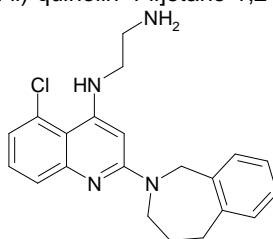
En atmósfera de argón se calienta con agitación a 160°C durante 3 horas una mezcla del 2-cloro-6-[[1-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)etilideno]amino]benzonitrilo (6 g, 18,5 mmoles), cloruro de cinc (2,52 g, 18,5 mmoles) y N,N-dimetil-acetamida (18 ml). Se deja enfriar la mezcla reaccionante aprox. a 40°C, se le añade hidróxido sódico (2 N, 20 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua, se recoge el sólido por filtración, se lava con agua y se seca con vacío, obteniéndose 5 g de producto en forma de polvo blanco mate (el rendimiento es del 83,3%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 324.

2-(4,5-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina



A una suspensión de la 5-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolina-4-amina (1,5 g, 4,6 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (10 ml) se le añade a -10°C una solución de nitrito sódico (390 mg, 5,6 mmoles) en agua. Después de la adición se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos más y se le añade cloruro sódico (2 g). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche, se neutraliza con una solución saturada de bicarbonato sódico y se extrae con diclorometano (50 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose el producto en bruto. Se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

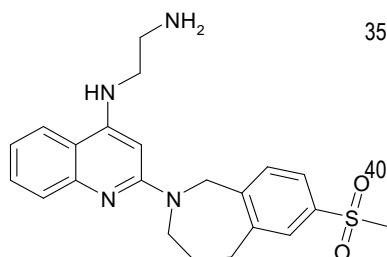
N-[5-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



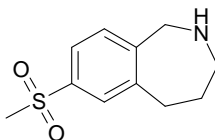
En un vial de microondas de 10 ml se calienta con agitación a 150°C por irradiación de microondas durante 2 horas una mezcla de la 2-(4,5-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina obtenida previamente y la etano-1,2-diamina (2 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (20 ml) y se lava con agua (20 ml). Se seca la fracción orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose un residuo, que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose 20 mg de producto en forma de polvo blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 367. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,46 - 7,42 (m, 2 H), 7,27 - 7,23 (m, 1 H), 7,16 - 7,11 (m, 3 H), 7,02 (66, J = 7,6, 1,2 Hz, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,13 (ancha s, 2 H), 3,38 - 3,21 (m, 2 H), 3,04 - 3,02 (m, 2 H), 2,96 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 1,91 - 1,86 (m, 2 H).

Ejemplo 120-1

N-{2-[7-(metilsulfonyl)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]quinolin-4-il}etano-1,2-diamina

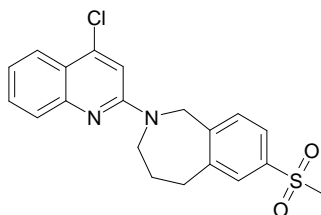


7-(metilsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina



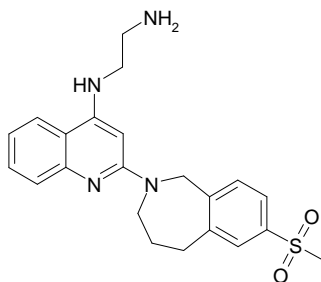
En un tubo sellado se calienta a 95°C durante 20 horas una mezcla de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (226 mg, 1,0 mmoles), metanosulfonato sódico (120 mg, 1,2 mmoles), yoduro de cobre (I) (19 mg, 0,1 mmoles), L-prolina (23 mg, 0,2 mmoles), hidróxido sódico (8,0 mg, 0,2 mmoles) y sulfóxido de dimetilo (2 ml). Se diluye la mezcla resultante con agua y se extrae con acetato de etilo (30 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (40 ml x 3) y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (metanol/diclorometano = 1:20), obteniéndose 144 mg de producto en forma de aceite viscoso de color ligeramente marrón (el rendimiento es del 63,9%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 226.

2-(4-cloroquinolin-2-il)-7-(metilsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina



En un tubo sellado se calienta con agitación a 100°C durante 4 horas una mezcla de la 2,4-dicloroquinolina (126 mg, 0,637 mmoles), la 7-(metilsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (144 mg, 0,637 mmoles), la trietilamina (0,106 ml, 0,765 mmoles) y la N-metil-2-pirrolidona (2 ml). Se diluye la mezcla resultante con agua y se extrae con acetato de etilo (15 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (15 ml x 3) y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5), obteniéndose 55,6 mg de producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 22,5%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 387.

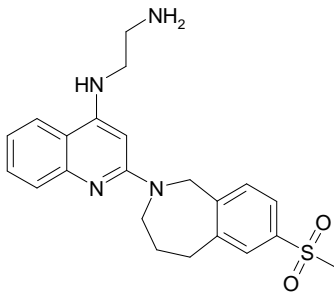
N-{2-[7-(metilsulfonyl)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]quinolin-4-il}etano-1,2-diamina



En un vial de microondas de 10 ml se calienta con agitación a 150°C por irradiación de microondas durante 2 horas una mezcla de la 2-(4-cloroquinolin-2-il)-7-(metilsulfonyl)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (55,6 mg, 0,144 mmoles) y la etano-1,2-diamina (1 ml). Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 27,5 mg de producto en forma de sólido ligeramente amarillo (el rendimiento es del 46,5%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 411. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,82 - 7,73 (m, 4 H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,45 - 7,40 (m, 1 H), 7,12 - 7,08 (m, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 4,16 (s, 2 H), 3,41 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,16 (ancha s, 2 H), 3,06 (s, 3 H), 2,97 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 1,96 (ancha s, 2 H).

Ejemplo 120-2

N-{2-[7-(etilsulfonyl)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]quinolin-4-il}etano-1,2-diamina

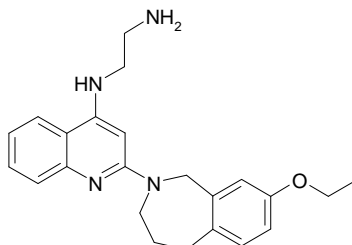


Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 120-1 empleando etanosulfonato sódico (producto comercial) en lugar del metanosulfonato sódico. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 424. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm

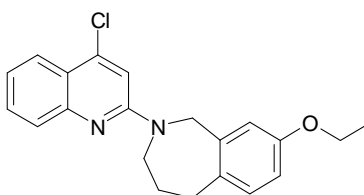
7,81 - 7,76 (m, 2 H), 7,70 - 7,67 (m, 2 H), 7,53 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,43 - 7,39 (m, 1 H), 7,10 - 7,06 (m, 1 H), 5,97 (s, 1 H), 4,93 (s, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,39 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,16 - 3,10 (m, 4 H), 2,95 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 1,94 (ancha s, 2 H), 1,16 (t, J = 7,2 Hz, 3 H).

5 Ejemplo 121

N-[2-(8-etoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



2-(4-cloroquinolin-2-il)-8-etoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina

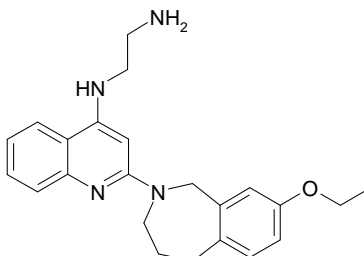


10

En atmósfera de nitrógeno a una solución del 2-(4-cloro-quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-8-ol (36 mg, 0,11 mmoles) en 5 ml de N,N-dimetilformamida seca se le añade el hidruro sódico (8 mg, 0,17 mmoles) y después por goteo el bromoetano (18,5 mg, 0,17 mmoles). Después de la adición, se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 hora más. Se diluye la mezcla resultante con diclorometano (10 ml), se lava con salmuera y se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 28 mg de producto. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 353.

15

N-[2-(8-etoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



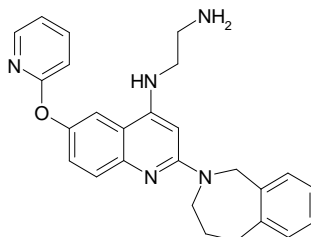
20

En un vial de microondas de 5 ml se calienta con agitación a 160°C por irradiación de microondas durante 2 horas una mezcla de la 2-(4-cloroquinolin-2-il)-8-etoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (28 mg, 0,09 mmoles) y la etano-1,2-diamina (0,5 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 12 mg de producto (el rendimiento es del 40%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 377. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,19 (m, 2 H), 6,00 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,12 (m, 2 H), 3,99 (q, J = 6,8 Hz, 2 H), 3,48 (m, 2 H), 2,98 (m, 4 H), 1,94 (m, 2 H), 1,34 (t, J = 6,8 Hz, 3 H).

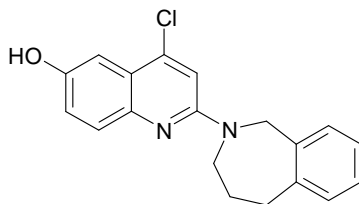
25

30 Ejemplo 122

N-[6-(piridin-2-iloxi)-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina

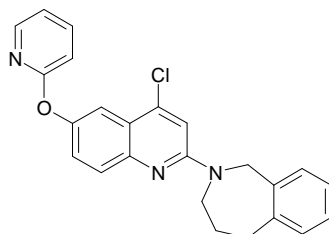


4-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-6-ol



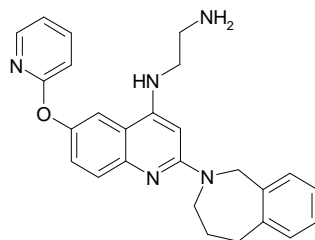
- 5 A una solución de la 2-(4-cloro-6-metoxi-quinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (800 mg, 2,37 mmoles) en 15 ml de diclorometano se le añade lentamente una solución de tribromuro de boro (0,558 ml, 5,9 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 30 minutos, agitando a continuación a 40°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se trata cuidadosamente con bicarbonato sódico (20 ml) y se extrae con diclorometano (10 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (20 ml) y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna flash a través de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1:5), obteniéndose 500 mg de producto (el rendimiento es del 65%).

2-[4-cloro-6-(piridin-2-iloxi)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina



- 15 En un tubo sellado se calienta con agitación a 130°C por irradiación de microondas durante 40 minutos una mezcla del 4-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-6-ol (200 mg, 0,617 mmoles), 2-fluor-piridina (180 mg, 1,85 mmoles), carbonato potásico (73 mg, 0,53 mmoles) y sulfóxido de dimetilo seco. Se enfría la mezcla resultante a temperatura ambiente, se diluye con agua (10 ml) y se extrae con acetato de etilo (10 ml x 2). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera (10 ml x 3) y se secan con sulfato sódico. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5), obteniéndose 110 mg de producto en forma de sólido amarillo (el rendimiento es del 45%).

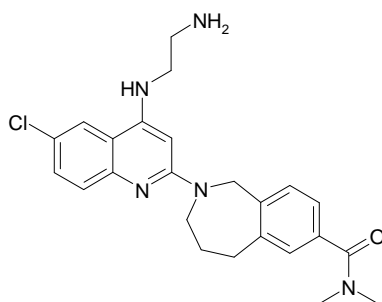
N-[6-(piridin-2-iloxi)-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



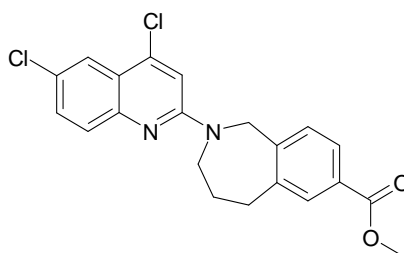
- 25 En un vial de microondas de 5 ml se calienta con agitación a 180°C por irradiación de microondas durante 3 horas una mezcla de la 2-[4-cloro-6-(piridin-2-iloxi)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (40 mg, 0,1 mmoles) y la etano-1,2-diamina (2 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 7 mg de producto en forma de polvo amarillo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 426. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,12 (d, J = 3,2 Hz, 1 H), 7,82 - 7,78 (m, 1 H), 7,66 (d, J = 2,8 Hz, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,48 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,23 (dd, J = 5,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,16 - 7,08 (m, 4 H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 4,16 (ancha s, 2 H), 3,41 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 3,05 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 2,94 (t, J = 6,2 Hz, 2 H), 1,96 - 1,91 (m, 2 H).

35 Ejemplo 123

2-[4-[(2-aminoetil)amino]-6-cloroquinolin-2-il]-N,N-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina-7-carboxamida



2-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina-7-carboxilato de metilo

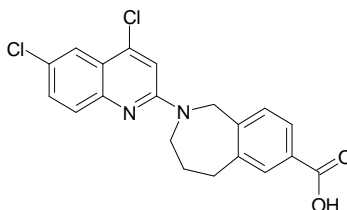


5

Se añaden la 7-bromo-2-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzazepina (200 mg, 0,47 mmoles), la trietilamina (94 mg, 0,94 mmoles) y el tetrakis(trifenil-fosfina)paladio(0) (49,2 mg, 0,047 mmoles) a 10 ml de metanol seco. Se agita la mezcla resultante a reflujo durante una noche con presión de monóxido de carbono. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (30 ml) y se lava con agua. Se seca la fracción orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5), obteniéndose 156 mg de producto (el rendimiento es del 83%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 401.

10

ácido 2-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina-7-carboxílico

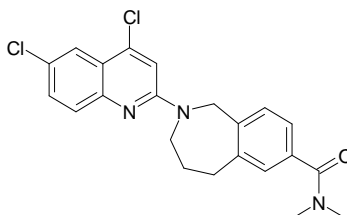


15

Se añade el 2-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina-7-carboxilato de metilo (156 mg, 0,39 mmoles) a una mezcla de metanol (5 ml) e hidróxido sódico (5 M, 2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche. Después se diluye la mezcla reaccionante con 20 ml de agua, se acidifica con ácido clorhídrico 2 M hasta pH 6 y se diluye con acetato de etilo (30 ml). Se separa la fase orgánica y se lava con agua. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 135 mg de producto. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 387.

20

25 2-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-N,N-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina-7-carboxamida

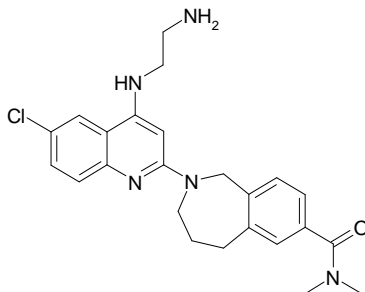


30

En atmósfera de nitrógeno se agita a temperatura ambiente durante una noche una mezcla del ácido 2-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina-7-carboxílico (135 mg, 0,35 mmoles), el clorhidrato de la dimetilamina (34,2 mg, 0,42 mmoles), la trietilamina (105 mg, 1,05 mmoles), el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (159 mg, 0,42 mmoles) y 5 ml de diclorometano. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (20 ml), se lava con agua y se seca con sulfato sódico. Se elimina el disolvente con vacío y se purifi-

ca el residuo por cromatografía de columna, obteniéndose 133 mg de producto en forma de sólido blanco. (el rendimiento es del 92%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 414.

2-{4-[(2-aminoetil)amino]-6-cloroquinolin-2-il}-N,N-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina-7-carboxamida



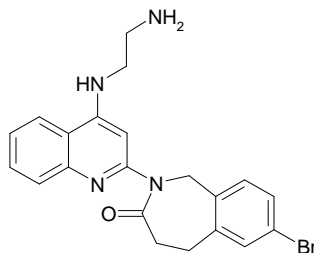
5

En un vial de microondas de 5 ml se calienta con agitación a 180°C por irradiación de microondas durante 3 horas una mezcla de la 2-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-N,N-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina-7-carboxamida (133 mg, 0,32 mmoles) y la etano-1,2-diamina (2 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 11 mg de producto en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 438. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,89 (s, 1 H), 7,60 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,49 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,38 (m, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 6,01 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,16 (m, 2 H), 3,44 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,11 - 2,97 (m, 10 H), 1,93 (m, 2 H).

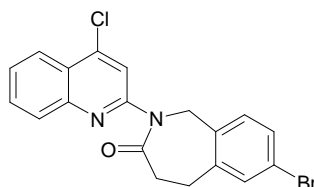
10

Ejemplo 124

15 2-{4-[(2-aminoetil)amino]quinolin-2-il}-7-bromo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-2-benzazepin-3-ona



7-bromo-2-(4-cloroquinolin-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-2-benzazepin-3-ona

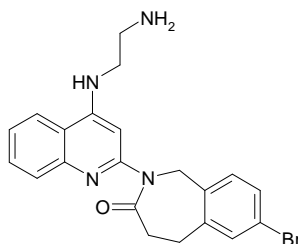


20

A una solución de la 2,4-dicloroquinolina (196 mg, 1,0 mmoles) en dioxano (4 ml) se le añaden la 7-bromo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-2-benzazepin-3-ona (161 mg, 1,0 mmoles) y después el tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (28 mg, 0,03 mmoles), el 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (65 mg, 0,11 mmoles) y el fosfato potásico tribásico (212 mg, 1,0 mmoles). Se hace burbujear nitrógeno a través de la mezcla resultante y se calienta a 130°C durante una noche. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con acetonitrilo (10 ml), se filtra y se lava con acetonitrilo. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice (hexano/acetato de etilo/solución de hidróxido amónico = 80:19:1), obteniéndose 165 mg de producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 42%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 401.

25

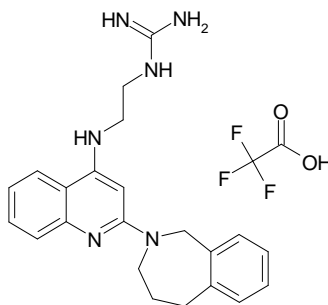
30 2-{4-[(2-aminoetil)amino]quinolin-2-il}-7-bromo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-2-benzazepin-3-ona



En un matraz de microondas, que se ha desgasificado y rellenado con nitrógeno, a una solución de la 7-bromo-2-(4-cloroquinolin-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-2-benzazepin-3-ona (40 mg, 0,1 mmoles) se le añade la etano-1,2-diamina (0,5 ml). Se calienta la mezcla resultante a 170°C por irradiación de microondas durante 30 minutos. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con metanol (10 ml) y se concentran a presión reducida, obteniéndose un residuo, que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose 42 mg de producto en forma de sólido (el rendimiento es del 98%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 424. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,58 (m, 2 H), 7,47 (s, 2 H), 7,32 (td, J = 1,2, 8,8 Hz, 1 H), 6,04 (s, 1 H), 5,48 (s, 2 H), 3,42 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,11 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 2,98 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,86 (t, J = 7,2 Hz, 2 H).

10 Ejemplo 125

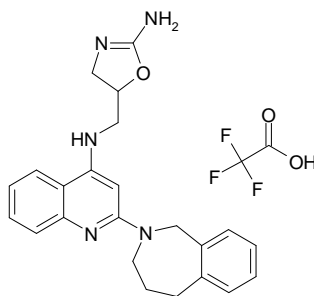
1-(2-[[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]amino]etil)guanidina, trifluoracetato



Se mantiene en ebullición a reflujo durante una noche una solución de la N-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina (200 mg, 0,6 mmoles) y el nitrato de la 3,5-dimetil-1H-pirazol-1-carboximidamida (122 mg, 0,6 mmoles) en etanol (15 ml). Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se concentra a presión reducida, se diluye con agua (15 ml) y se extrae con diclorometano (50 ml x 2). Se reúnen las fracciones de diclorometano, se secan con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, formándose un residuo, que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose 35,78 mg de producto en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 375. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,07 - 8,04 (ancha s, 1 H), 7,80 - 7,69 (m, 2 H), 7,51 - 7,41 (m, 2 H), 7,26 - 7,20 (m, 3 H), 6,00 (s, 1 H), 4,98 (s, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,71 - 3,67 (m, 2 H), 3,58 - 3,55 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,13 - 3,10 (m, 2 H), 2,01 (s, 2 H).

25 Ejemplo 126-1

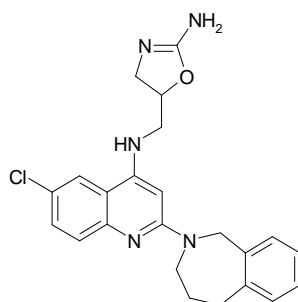
N-[[2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il]metil]-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolina-4-amina, trifluoroacetato



Se agita a 0°C una mezcla del 1-amino-3-[[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]amino]propan-2-ol (690 mg, 1,9 mmoles), acetato potásico (490 mg, 5 mmoles), metanol (7 ml) y agua (1,75 ml). Se añade a la mezcla anterior una solución enfriada de bromuro de cianógeno (212 mg, 2 mmoles) en metanol (1 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se concentra la mezcla reaccionante, se diluye con acetato de etilo (50 ml) y se lava con agua (50 ml). Se seca la fracción orgánica con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose un residuo, que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose 73 mg de producto en forma de polvo blanco (el rendimiento es del 10%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 388. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,06 - 8,04 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1 H), 7,80 - 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,72 (m, 1 H), 7,50 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,23 (m, 3 H), 6,11 (s, 1 H), 5,42 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,11 (m, 3 H), 3,93 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,77 (dd, J = 9,6, 6,8 Hz, 1 H), 3,09 (m, 2 H), 2,00 (d, J = 5,6 Hz, 2 H).

40 Ejemplo 126-2

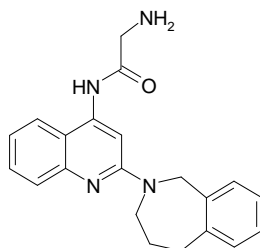
N-[[2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il]metil]-6-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolina-4-amina



Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 9-1 empleando el 1-amino-3-{6-cloro-[2-(1,3,4,5-tetra-hidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]amino}propan-2-ol [que se obtiene según el esquema 1 empleando la
 5 2,3,4,5-tetra-hidro-1H-2-benzazepina (producto comercial) y el 1,3-diamino-propan-2-ol (producto comercial) en lugar de la 7-bromo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina y la etano-1,2-diamina, respectivamente] en lugar del 1-amino-3-
 10 {[2-(1,3,4,5-tetra-hidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]amino}propan-2-ol. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 422. RMN-
 H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,17 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,69 (m, 1 H), 7,52 (s, 1 H), 7,22 (m, 3 H), 6,15
 (s, 1 H), 5,42 (m, 1 H), 4,99 (s, 2 H), 4,11 (m, 3 H), 3,94 (d, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,77 (dd, J = 9,6, 6,8 Hz, 1 H), 3,09 (m,
 2 H), 2,00 (d, J = 5,6 Hz, 2 H).

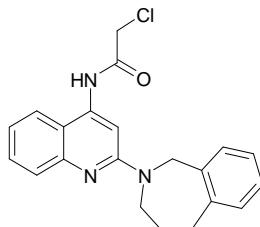
Ejemplo 127

N-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]glicinamida



15

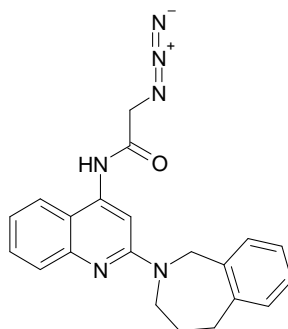
2-cloro-N-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]acetamida



20

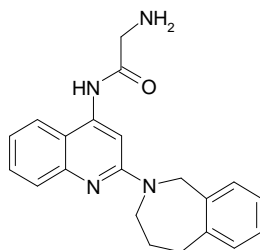
A una solución de la 2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolina-4-amina (500 mg, 1,73 mmoles) se le
 añaden a temperatura ambiente el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (0,52 ml, 3,48 mmoles) y después el cloruro
 de cloro-acetilo (0,21 ml, 2,64 mmoles). En atmósfera de nitrógeno se calienta la solución resultante con agitación a
 70°C durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo (50
 ml) y se lava con agua (50 ml x 3). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida,
 obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo/éter
 25 de petróleo = 1:4), obteniéndose 140 mg de producto en forma de sólido blanco mate (el rendimiento es del 22,1%).
 EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 366.

2-azido-N-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]acetamida



5 A una solución de la 2-cloro-N-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]acetamida (70 mg, 0,19 mmoles) en acetonitrilo (2 ml) se le añade la azida sódica (62 mg, 0,95 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 6 horas. Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo (20 ml) y se lava con agua (10 ml). Se seca la fracción del acetato de etilo con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:4), obteniéndose 65 mg de producto en forma de polvo blanco (el rendimiento es del 91,8%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 373.

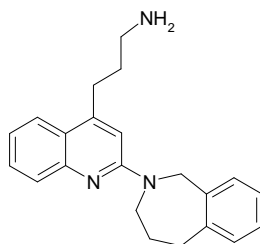
10 N-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]glicinamida



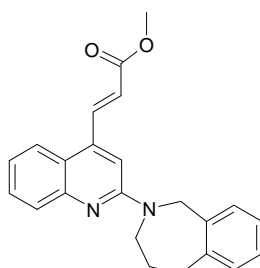
15 A una solución de la 2-azido-N-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]acetamida (65 mg, 0,17 mmoles) en metanol se le añade paladio (al 10% sobre carbón, 7 mg). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche con presión de hidrógeno, se filtra la mezcla resultante. Se concentra el líquido filtrado con vacío y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 30 mg de producto en forma de polvo blanco (el rendimiento es del 60,5%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 347. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,08 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,55 - 7,49 (m, 3 H), 7,23 - 7,20 (m, 1 H), 7,15 - 7,08 (m, 3 H), 4,79 (s, 2 H), 4,13 (ancha s, 2 H), 3,45 (ancha s, 2 H), 3,04 (ancha s, 2 H), 1,79 (ancha s, 2 H).

Ejemplo 128

3-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]propan-1-amina

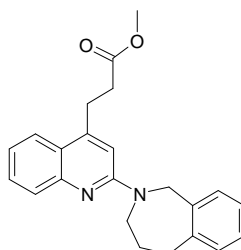


25 (2E)-3-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]prop-2-enoato de metilo



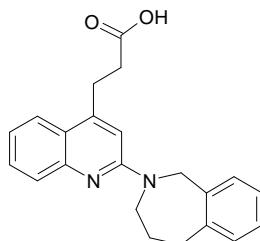
5 En atmósfera de argón, en un vial de microondas de 20 ml se calienta con agitación a 100°C durante 30 minutos una mezcla de la 2-(4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (1,5 g, 4,86 mmoles), acrilato de metilo (0,88 ml, 9,7 mmoles), trietilamina (6 ml), N,N-dimetilformamida (6 ml) y bis(tri-tert-butilfosfina)paladio(0) (124 mg, 0,243 mmoles). Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua (30 ml) y se extrae con acetato de etilo (20 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato sódico y se concentran con vacío, obteniéndose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash, obteniéndose 1,41 g de producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 81%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 359.

10 3-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]propanoato de metilo



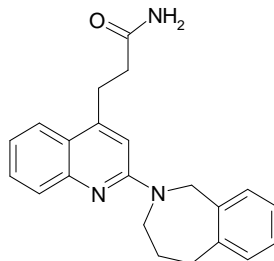
15 A una solución del (2E)-3-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]prop-2-enoato de metilo (1,4 g, 3,91 mmoles) en 30 ml de metanol se le añade paladio al 10 % sobre carbón (70 mg). Se agita vigorosamente la mezcla reaccionante con presión de hidrógeno (balón) durante 3 horas, se filtra y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 1,4 g de producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 98%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 361.

ácido 3-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]propanoico



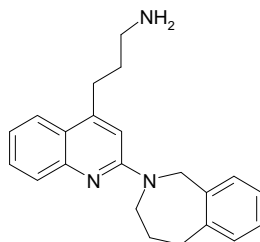
20 A una solución del 3-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]propanoato de metilo (1,4 g, 3,89 mmoles) en metanol (10 ml) se le añade una solución acuosa de hidróxido sódico (4 N, 16 ml) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 horas. Se acidifica la mezcla reaccionante a pH 4 con ácido clorhídrico 5 N y se extrae con acetato de etilo (10 ml x 3). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra con vacío, formándose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash, obteniéndose 1,1 g de producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 82%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 347.

3-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]propanamida



30 A una solución del ácido 3-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]propanoico (300 mg, 0,867 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade a 0°C el cloruro de oxalilo (0,123 ml, 1,3 mmoles) y una gota de N,N-dimetil-formamida. Se calienta la mezcla resultante a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas más. Se elimina el disolvente a presión reducida y se disuelve el residuo en diclorometano (5 ml), se le añade a 0°C una solución de amoníaco en tetrahidrofurano (4 N, 5 ml), agitando a continuación a temperatura ambiente durante una noche. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío hasta sequedad y se purifica por cromatografía de columna flash, obteniéndose 50 mg de producto en forma de sólido blanco. Se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 346.

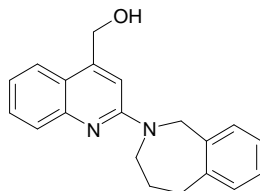
3-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]propan-1-amina



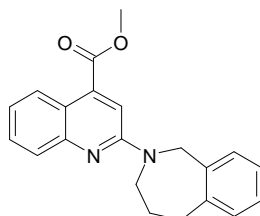
5 A una mezcla de la 3-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]propanamida (50 mg, 0,145 mmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añade a 0°C una solución de borano en tetrahidrofurano (1,5 ml, 1,5 mmoles), agitando a continuación a 70°C durante 4 horas. Se trata la mezcla resultante con metanol (5 ml) a 0°C y se concentra con vacío, formándose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo/hexano = 3:7), obteniéndose 10 mg de producto en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 332. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,79 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,57 - 7,52 (m, 2 H), 7,47 - 7,43 (m, 1 H), 7,18 - 7,04 (m, 5 H), 5,24 (ancha s, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 4,14 (ancha s, 2 H), 3,03 (ancha s, 2 H), 2,93 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,89 - 1,82 (m, 4 H).

Ejemplo 129

[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]metanol

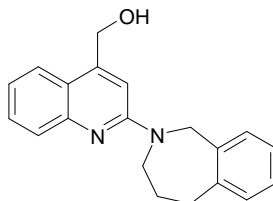


15 2-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo



20 Se calienta con agitación a 110°C durante 5 días una mezcla del 2-cloroquinolina-4-carboxilato de metilo (3 g, 13,5 mmoles), clorhidrato de la 2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepina (3 g, 16,3 mmoles), carbonato potásico (4,5 g, 32,6 mmoles), yoduro de tetrabutilamonio (300 mg) y tolueno (60 ml). Se elimina el disolvente a presión reducida, formándose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:4), obteniéndose 1,97 g de producto en forma de sólido amarillo. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 333.

25 [2-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]metanol

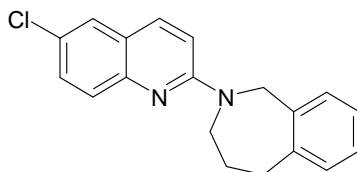


30 A una mezcla del 2-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolina-4-carboxilato de metilo (30 mg, 0,087 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añade a 0°C una solución de borano en tetrahidrofurano (1,5 ml, 1,5 mmoles). Después de agitar la mezcla a 70°C durante 4 horas, se trata con metanol (5 ml) a 0°C. Se elimina el disolvente con vacío, formándose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash (acetato de etilo/hexano = 3:7), obteniéndose 16 mg de producto en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 305. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,56 - 7,44 (m, 3 H), 7,25 (s, 1 H), 7,16 - 7,07 (m, 4 H), 5,44 (t, J = 4,2 Hz, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 4,18 (ancha s, 2 H), 3,04 (ancha s, 2 H), 1,80 (ancha s, 2 H).

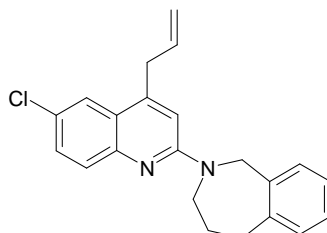
35

Ejemplo 130-1

2-(6-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina



5 2-[6-cloro-4-(prop-2-en-1-il)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina



En un vial de microondas de 10 ml se calienta con agitación a 120°C por irradiación de microondas durante 3 horas una mezcla de 2-(4,6-dicloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (200 mg, 0,58 mmoles), 2-alil-4,4,5,5-tetra-metil-[1,3,2]dioxaborolano (0,164 ml, 0,87 mmoles), tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0) (68 mg, 0,058 mmoles), carbonato potásico (241 mg, 1,74 mmoles), 1,2-dimetoxietano (3 ml) y agua (1 ml). Se diluye la mezcla resultante con acetato de etilo (20 ml) y se lava con agua (20 ml). Se seca la fracción del acetato de etilo con sulfato sódico y se concentran a presión reducida, obteniéndose un residuo, que se separa por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 0,1:5), obteniéndose la 2-[6-cloro-4-(prop-2-en-1-il)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (20 mg) y la 2-(6-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (50 mg).

2-[6-cloro-4-(prop-2-en-1-il)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina

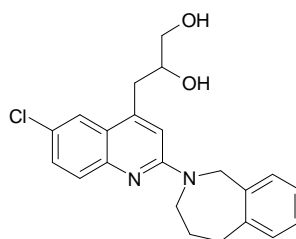
EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 349.

2-(6-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina

20 EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 309. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,93 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,72 (ancha s, 1 H), 7,56 - 7,51 (m, 2 H), 7,47 - 7,44 (m, 1 H), 7,29 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 7,14 - 7,08 (m, 3 H), 4,85 (ancha s, 2 H), 4,14 (ancha s, 2 H), 3,03 (ancha s, 2 H), 1,78 (ancha s, 2 H).

Ejemplo 130-2

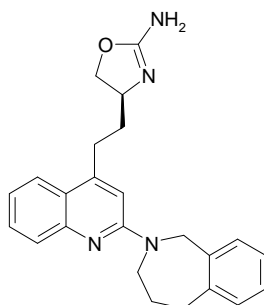
25 3-[6-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]propano-1,2-diol



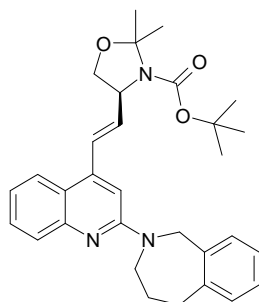
A una solución de la 2-[6-cloro-4-(prop-2-en-1-il)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (20 mg, 0,057 mmoles) en acetona (2 ml) y agua (1 ml) se le añaden el N-metil-morfolina-N-óxido (al 50 % en agua, 15,5 mg, 0,057 mmoles) y después el tetróxido de osmio (0,14 mg, 0,0005 mmoles). Se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante una noche. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 3:2), obteniéndose 14 mg de producto en forma de aceite incoloro. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 383. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,82 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 7,50 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,40 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1 H), 7,14 - 7,08 (m, 4 H), 4,84 (ancha s, 2 H), 4,21 (ancha s, 1 H), 4,10 (ancha s, 1 H), 3,91 - 3,88 (m, 1 H), 3,58 - 3,55 (m, 2 H), 3,21 (dd, J = 14,0, 4,4 Hz, 1 H), 3,04 (d, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,87 (dd, J = 14,0, 8,4 Hz, 1 H), 1,91 - 1,86 (m, 2 H).

Ejemplo 131

(4S)-4-{2-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-amina

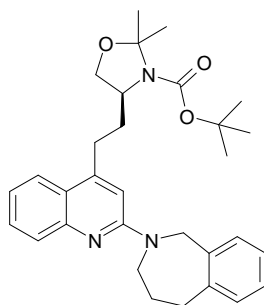


(4S)-2,2-dimetil-4-((E)-2-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etenil)-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



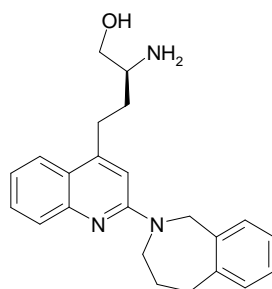
5 En un vial de microondas de 20 ml se calienta con agitación a 120°C por irradiación de microondas durante 2,5 horas una mezcla de la 2-(4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina (310 mg, 1,0 mmoles), (S)-2,2-dimetil-4-vinil-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (273 mg, 1,2 mmoles), bis(tri-tert-butilfosfina)paladio(0) (51 mg, 0,1 mmoles), metil-diciclohexilamina (293 mg, 1,5 mmoles) y N,N-dimetilformamida (6 ml). Se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se lava con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se concentra a presión reducida, formándose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna flash, obteniéndose 380 mg de producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 76%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 500.

15 (4S)-2,2-dimetil-4-{2-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etil}-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo



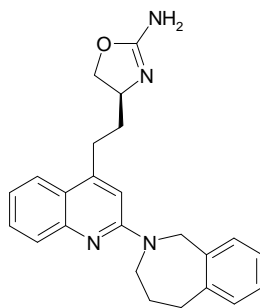
20 Se agita a temperatura ambiente durante 4 horas con presión de hidrógeno una mezcla del (4S)-2,2-dimetil-4-((E)-2-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etenil)-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (380 mg, 0,76 mmoles), hidróxido de paladio (al 20 % sobre carbón, 50 mg) y etanol (15 ml). Se filtra el sólido a través de un lecho de gel de sílice y se concentra el líquido filtrado con vacío, obteniéndose 340 mg de producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 89%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 502.

(2S)-2-amino-4-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]butan-1-ol



5 A través de una solución de (4S)-2,2-dimetil-4-{2-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etil}-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de tert-butilo (340 mg, 0,68 mmoles) en acetato de etilo se hace burbujear ácido clorhídrico gaseoso durante 30 minutos. Después de agitar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche, se vierte sobre agua-hielo y se neutraliza con una solución saturada de carbonato sódico. Se separa la fase orgánica, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, obteniéndose el producto. Se emplea en el paso siguiente sin más purificación. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 362.

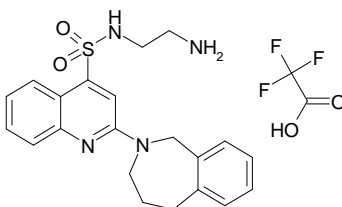
10 (4S)-4-{2-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]etil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-amina



15 A una mezcla agitada del (2S)-2-amino-4-[2-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-yl)quinolin-4-yl]butan-1-ol (110 mg, 0,3 mmoles), acetato potásico (90 mg, 0,91 mmoles), metanol (8 ml) y agua (2 ml) se le añade a 0°C una solución de bromuro de cianógeno (32,3 mg, 0,3 mmoles) en metanol frío (2 ml). Después de la adición, se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 24 horas. Se elimina el disolvente a presión reducida, formándose un residuo, que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose 40 mg de producto en forma de sólido blanco (el rendimiento es del 34,5%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 387. RMN-H¹ (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,77 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,56 - 7,43 (m, 3 H), 7,17 - 7,04 (m, 4 H), 5,91 (ancha s, 1 H), 4,84 (s, 2 H), 4,21 (t, J = 8,0 Hz, 2 H), 4,13 (ancha s, 2 H), 3,87 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,77 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 3,01 (ancha s, 2 H), 2,94 - 2,89 (m, 1 H), 1,78 (ancha s, 2 H), 1,72 - 1,67 (m, 2 H).

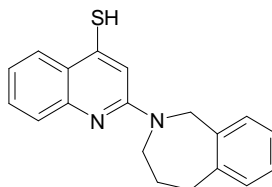
Ejemplo 132

N-(2-aminoetil)-2-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-yl)quinolina-4-sulfonamida, trifluoracetato



25

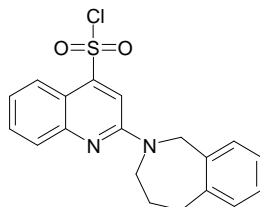
2-(1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepin-2-yl)quinolina-4-tiol



30 Se calienta con agitación a reflujo durante una noche una mezcla de 2-(4-cloroquinolin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepina (2 g, 6,47 mmoles) y tiometóxido sódico (2,4 g, 34 mmoles) en N,N-dimetilformamida seca (20 ml). Se

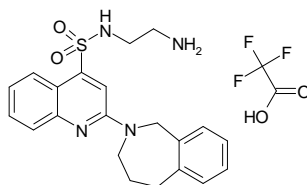
enfria la mezcla reaccionante a 50°C y se evaporan los componentes volátiles a presión reducida, formándose un residuo, que se disuelve en 30 ml de agua enfriada y en atmósfera de argón se acidifica cuidadosamente con ácido clorhídrico del 20% hasta pH 4-5. Se extrae la solución resultante con diclorometano enfriado (30 ml x 3). Se reúnen las fracciones de diclorometano, se lavan con salmuera enfriada (30 ml x 2) y se concentran a presión reducida a temperatura ambiente, obteniéndose el producto en bruto. Se emplea en el paso siguiente sin más purificación.

cloruro de 2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolina-4-sulfonilo



10 Se hace burbujear cloro gaseoso a través de una solución bien agitada del 2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolina-4-tiol (2 g, 6,5 mmoles) en ácido clorhídrico concentrado (17 ml) a -10°C, con una velocidad tal que la temperatura se mantenga entre -5 y -10°C. Después de 30 minutos se interrumpe el burbujeo de cloro. Se vierte la mezcla sobre hielo (30 g) y en pequeñas porciones se le añade el bicarbonato sódico (4 g). Se extrae la mezcla resultante con diclorometano enfriado (30 ml x 3). Se reúnen las fracciones de diclorometano, se lavan con agua enfriada (20 ml), se secan con sulfato sódico, se filtran y se emplea el líquido filtrado para el paso siguiente sin más purificación.

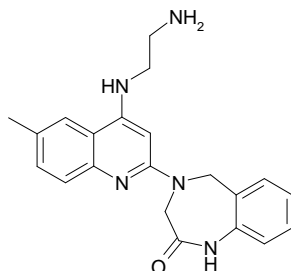
N-(2-aminoetil)-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolina-4-sulfonamida, trifluoracetato



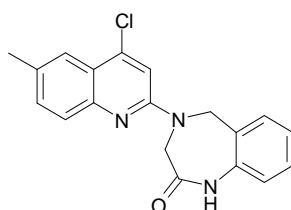
20 En un baño de agua-hielo, a una solución de la etano-1,2-diamina (500 mg, 8,3 mmoles) en diclorometano (20 ml) se le añade la trietilamina fría (5 gotas) y después se le añade lentamente una solución del cloruro de 2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolina-4-sulfonilo (400 mg, 0,9 mmoles) en diclorometano (20 ml) preparada previamente. Después de agitar durante una noche se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose 43,6 mg de producto (el rendimiento es del 12,2%). EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 397. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,37 - 8,35 (m, 1 H), 7,88 - 7,82 (m, 2 H), 7,71 (m, 1 H), 7,48 - 7,42 (m, 2 H), 7,18 - 7,17 (m, 3 H), 5,02 (s, 2 H), 4,23 (s, 2 H), 3,09 - 3,03 (m, 6 H), 1,98 (s, 2 H).

Ejemplo 133-1

30 4-{4-[(2-aminoetil)amino]-6-metilquinolin-2-il}-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona

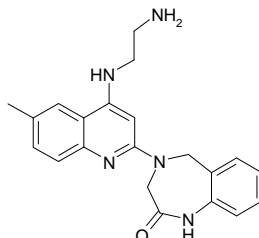


4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona



5 En un vial de microondas de 20 ml se calienta con agitación a 160°C por irradiación de microondas durante 3 horas una mezcla de la 2,4-dicloro-6-metilquinolina (422 mg, 2 mmoles), 1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (298 mg, 2 mmoles) y alcohol n-butílico (15 ml). Después de enfriar se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice (metanol/diclorometano = 1:20), obteniéndose el producto. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 338.

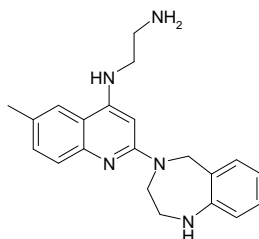
4-{4-[(2-aminoetil)amino]-6-metilquinolin-2-il}-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona



10 En un vial de microondas de 10 ml se calienta con agitación a 120°C por irradiación de microondas durante 1 hora una mezcla de la 4-(4-cloro-6-metilquinolin-2-il)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona (60 mg, 1 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II), (8,2 mg, 0,01 mmoles), bis(difenilfosfino)ferroceno (6 mg, 0,01 mmoles), tert-butóxido sódico (20 mg, 0,2 mmoles) y 1,4-dioxano (2 ml). Después de enfriar, se filtra la mezcla y se lava con acetato de etilo. Se lava el líquido filtrado con salmuera, se seca con sulfato sódico y se concentra con vacío, formándose un residuo, que se purifica por HPLC preparativa, obteniéndose el producto en forma de sólido. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 362. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,64 (s, 1 H), 7,44 - 7,40 (m, 2 H), 7,28 (dd, J = 1,6, 8,4 Hz, 1 H), 7,18 (dd, J = 1,6, 8,0 Hz, 1 H), 7,09 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1 H), 6,98 (dd, J = 0,8, 8,0 Hz, 1 H), 6,00 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 3,40 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,95 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 2,40 (s, 3 H).

20 Ejemplo 133-2

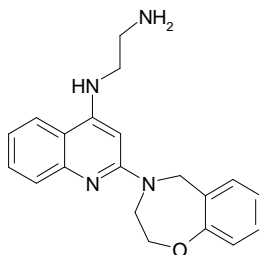
N-[6-metil-2-(1,2,3,5-tetrahidro-4H-1,4-benzodiazepin-4-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



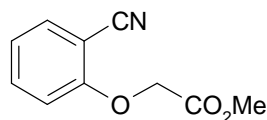
25 Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 16-1 empleando la 2,3,4,5-tetrahidro-1H-1,4-benzodiazepina (producto comercial) en lugar de la 1,3,4,5-tetra-hidro-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 348. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,90 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,12 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,88 (t, J = 7,2 Hz, 1 H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 4,87 (s, 2 H), 4,00 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,72 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,46 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,18 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,49 (s, 3 H).

30 Ejemplo 134

N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina

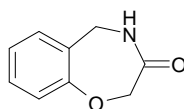


35 (2-cianofenoxi)acetato de metilo



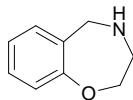
A una mezcla del 2-hidroxibenzonitrilo (40 g, 0,34 moles) y carbonato potásico (51,6 g, 0,374 moles) en 850 ml de acetona se le añade lentamente a temperatura ambiente el bromoacetato de metilo (51,7 g, 0,34 moles). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, se separan los sólidos por filtración. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y se disuelve el residuo en acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, después con salmuera, se seca con sulfato sódico, se filtra y se concentra a presión reducida, formándose un residuo, que se recristaliza en metanol, obteniéndose 40 g de producto en forma de sólido blanco.

4,5-dihidro-1,4-benzoxazepin-3(2H)-ona



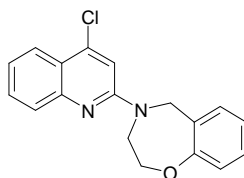
Se añade la solución metanólica del (2-cianofenoxi)-acetato de metilo (40 g, 0,209 moles) a una mezcla de Ni Raney (80 g) en 500 ml de metanol. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante una noche con presión de hidrógeno. Se separa el Ni Raney por filtración y se concentra el líquido filtrado a presión reducida, formándose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice (metanol/diclorometano = 1:50), obteniéndose 23 g de producto. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 164.

2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina



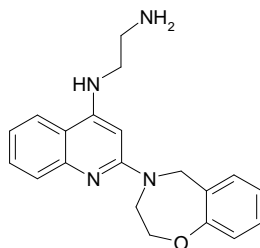
A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (15,2 g, 0,4 moles) en 600 ml de éter se le añade a temperatura ambiente una solución de la 4,5-dihidro-1,4-benzoxazepin-3(2H)-ona (16,3 g, 0,1 moles) en 60 ml de tetrahidrofurano. Después de calentar con agitación a reflujo durante una noche, se añade agua por goteo a 0°C para interrumpir la reacción. Se diluye la mezcla resultante con acetato de etilo y se filtra en un lecho de Celite. Se concentra el líquido filtrado a presión reducida y después se le añade ácido clorhídrico disuelto en acetato de etilo. Se recoge el clorhidrato por filtración, se lava con acetato de etilo, después con éter y se seca con vacío, obteniéndose 13,5 g de producto. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 150.

4-(4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina



Se calienta con agitación a 100°C durante una noche una mezcla de la 2,4-dicloroquinolina (198 mg, 0,1 mmoles), el clorhidrato de la 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (186 mg, 0,1 mmoles), la diisopropiletamina (0,4 ml) y 5 ml de N-metil-2-pirrolidona. Se enfría la mezcla a temperatura ambiente, se diluye con salmuera y se extrae con acetato de etilo (30 ml x 3). Se reúnen las fases orgánicas y se lavan con salmuera. Se seca la fase orgánica con sulfato sódico y se elimina el disolvente a presión reducida, formándose un residuo, que se purifica por cromatografía de columna a través de gel de sílice, obteniéndose 119 mg de producto en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 311.

N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina



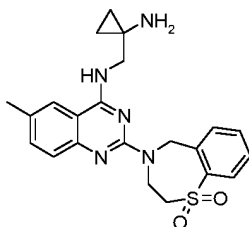
En un vial de microondas de 5 ml se calienta con agitación a 150°C por irradiación de microondas durante 3 horas una mezcla de la 4-(4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzoxazepina (100 mg, 0,32 mmoles) y 1,6 ml de etano-1,2-diamina. Se concentra la mezcla con vacío, formándose un residuo, que se purifica por HPLC preparativa,

obteniéndose 31 mg de producto en forma de sólido blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 335. RMN-H¹ (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 8,61 (s, 1 H), 7,90 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,60 - 7,51 (m, 3 H), 7,23 (ancha s, 2 H), 7,09 - 6,98 (m, 2 H), 6,05 (s, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 4,27 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 3,15 (s, 2 H).

5 Ejemplo 135-1

N-[(1-aminociclopropil)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-amina

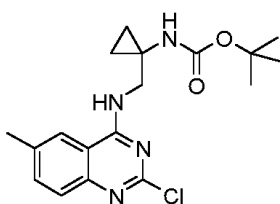
10



15 Tert-butil(1-[(2-cloro-6-metilquinazolin-

4-il)amino]metil)ciclopropil)carbamato

20



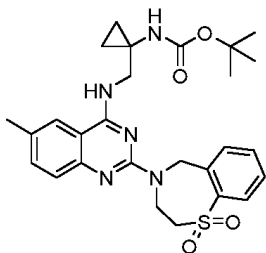
25

A una solución de tert-butil[1-aminometil]ciclopropil]carbamato (0,92 g, 4,9 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se adició trietilamina (1,3 ml, 9,4 mmol) seguido de 2,4-dicloro-6-metilquinazolina (1,0 g, 4,7 mmol) en porciones a temperatura ambiente. Después de agitarse a temperatura ambiente durante la noche se concentró en vacío la mezcla resultante para separar 20 ml de disolvente y luego se agitó vigorosamente con agua (200 ml). Se recogió el sólido formado mediante filtración y se lavó con agua y éter, luego se secó en vacío para dar 1,5 g del producto en forma de un polvo blanco.

30

35 Tert-butil(1-[(2-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il)amino]metil)ciclopropil]carbamato

40



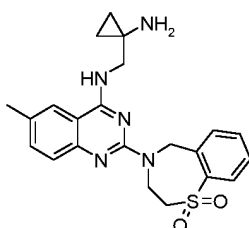
45

Una mezcla de tert-butil(1-[(2-cloro-6-metilquinazolin-4-il)amino]metil)ciclopropil)carbamato (1,54 g, 4,1 mmol), 1,1-dioxido de 2,3,4,5-tetrahidro-12,4-benzotiazepina (0,82 g, 4,1 mmol) y cantidad catalítica de cloruro amónico en etanol (40 ml) se calentó con agitación a 70°C durante la noche. Luego se enfrió la mezcla reaccional a temperatura ambiente. Se recogió el sólido formado por filtración, luego se lavó con etanol y se secó en vacío. Se suspendió el sólido crudo (1,5 g) en diclorometano (50 ml) y se basificó con 1 N de hidróxido sódico. Se separó la fase orgánica y se utilizó para la etapa siguiente directamente.

50

55 (1-amino-ciclopropilmetil)-[2-(5,5-dioxo-5,6,7,9-tetrahidro-5λ⁶-tia-8-aza-benzociclohepten-8-il)-6-metilquinazolin-4-il]amina

60

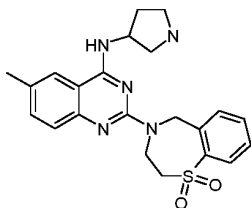


65

A la solución obtenida antes se adicionó ácido trifluoroacético (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se enfrió la reacción con solución acuosa saturada de carbonato sódico. Se separó la fase orgánica y se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró en vacío. Se agitó el residuo con metanol. Se recogió el sólido blanco producido mediante filtración y se secó en vacío, lo que dió 400 mg del producto en forma de un polvo blanco. EM hallado (ESI⁺) [(M+H)⁺] 424, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,95 – 7,85 (m, 2 H), 7,74 (ancha s., 2 H), 7,62 (t, J = 7,00 Hz, 1 H), 7,47 (t, J = 8,30 Hz, 1 H), 7,35 (dd, J = 8,53, 1,51 Hz, 1 H), 7,23 (d, J = 7,78 Hz, 1H), 5,07 (ancha s., 2 H), 4,44 (ancha s., 2 H), 3,32 (s, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,04 (s, 2 H), 0,52 (d, J = 30,62 Hz, 4 H).

Ejemplo 135-2

2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(pirrolidin-3-3il)quinazolin-4-amina



Se preparó el compuesto del epígrafe de modo análogo al ejemplo 135-1 en el Esquema 70 utilizando 1,1-óxido de 2,4-dicloro-6-metilquinazolina, tert-butil-3-aminopirrolidin-1-carboxilato, 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y ácido trifluoroacético en lugar de 2,4-dicloro-6-metilquinazolina, tert-butil[1-(aminometil)ciclopropil]carbamato, 1,1-dióxido de 2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina y ácido trifluoroacético.

EM hallado. (ESI⁺) [(M+H)⁺] 424, ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,92 – 7,82 (m, 2 H), 7,78 (ancha s., 1 H), 7,69 – 7,56 (m, 2 H), 7,48 (t, J = 7,53 Hz, 1 H), 7,34 (dd, J = 8,53, 1,25 Hz, 1 H), 7,22 (d, J = 6,78 Hz, 1 H), 5,08 (ancha s., 2 H), 4,47 (ancha s., 2 H), 3,48 - 2,54 (m, 7 H), 2,33 (s, 3 H), 2,25 – 2,00 (m, 1 H), 1,81 – 1,68 (m, 1 H).

Ejemplo 136

Ensayo del efecto citopático viral (CPE): para medir la actividad anti-RSV de los compuestos, se siembran placas de 96 hoyos con 6x10³ células por hoyo en un medio Dulbecco's modified Eagle's (DMEM) que contiene un 10% de suero fetal bovino (FBS). Al día siguiente se infectan las células con una cantidad suficiente de cepa larga de RSV (ATCC) para producir un efecto citopático de aproximadamente el 80-90 % al cabo de 6 días, en presencia de los compuestos diluidos en series semilogarítmicas, en un volumen total de 200 µl por hoyo. Se evalúa la viabilidad de las células al cabo de 6 días empleando el kit llamado Cell Counting kit-8 (Dojindo Molecular Technologies). Se miden la absorbancia a 450 nm y se refiere a 630 nm para determinar la concentración efectiva del 50% (EC₅₀).

Se ensayan los compuestos de la presente invención para determinar su actividad anti-RSV y la activación del modo aquí descrito. Se someten los compuestos de los ejemplos al ensayo anterior y se encuentra que tienen una EC₅₀ de aprox. 0,0001 µM a aprox. 10 µM. Se ha encontrado que los compuestos especiales de la fórmula (I) tienen una EC₅₀ de aprox. 0,0001 µM a aprox. 1 µM. Se ha encontrado que otros compuestos especiales de la fórmula (I) tienen una EC₅₀ de aprox. 0,0001 µM a aprox. 0,1 µM.

Los resultados de los ensayos CPE se recogen en la tabla 1.

Tabla 1

Ejemplo	EC ₅₀ (µM, cepa larga)	Ejemplo	EC ₅₀ (µM, cepa larga)	Ejemplo	EC ₅₀ (µM, cepa larga)
1-1	0,002	11-3	0,922	62-3	0,0013
1-2	0,007	11-4	0,004	62-4	0,019
1-3	0,072	12-1	0,536	62-5	0,017
1-4	0,004	12-2	0,315	62-6	0,006
1-5	0,004	12-3	6,256	62-7	0,186
1-6	0,022	12-4	0,764	63-1	3,133
1-7	0,022	12-5	0,448	63-2	2,021
2-1	0,024	12-6	9,214	63-3	0,007
2-2	0,002	12-7	0,226	63-4	0,797

ES 2 552 016 T3

Ejemplo	EC50 (μM, cepa larga)	Ejemplo	EC50 (μM, cepa larga)	Ejemplo	EC50 (μM, cepa larga)
2-3	2,805	13	0,026	64	0,035
2-4	0,081	14-1	2,194	65	0,322
2-5	0,006	14-2	8,792	66	0,002
2-6	0,021	15-1	7,892	67	0,585
2-7	0,234	15-2	7,994	68	2,012
2-8	0,055	15-3	2,697	69-1	0,007
2-9	0,007	15-4	0,257	69-2	0,007
2-10	0,005	15-5	0,740	70	0,071
2-11	0,008	16-1	2,567	71	0,005
3-1	0,006	16-2	9,642	72	0,002
3-2	3,051	17-1	5,538	73	6,978
3-3	3,552	17-2	0,616	74	1,936
3-4	0,006	17-3	2,17	75	0,002
3-5	0,002	17-4	0,071	76	0,006
3-6	0,058	17-5	1,504	77	8,78
3-7	0,009	17-6	0,086	78-1	0,016
3-8	0,002	17-7	0,642	78-2	0,25
3-9	0,248	17-8	0,021	79	2,791
3-10	0,053	18-1	0,003	80	5,479
3-11	0,054	18-2	0,024	81	0,353
3-12	1,654	18-3	0,014	82	0,014
3-13	0,099	18-4	0,061	83	0,662
3-14	0,017	18-5	0,057	84	2,965
3-15	0,482	18-6	0,061	85	0,008
3-16	0,075	18-7	0,023	86	2,222
3-17	5,053	18-8	0,0007	87-1	0,096
3-18	0,024	18-9	0,005	87-2	9,31
3-19	0,009	18-10	0,011	88	0,007
3-20	0,507	18-11	0,619	89	0,007
3-21	0,006	19-1	0,043	90	0,005
3-22	0,032	19-2	0,011	91	0,004
3-23	0,002	19-3	0,006	92-1	0,009
3-24	0,021	19-4	0,02	92-2	0,019
3-25	0,022	19-5	3,073	93-1	0,005
3-26	0,876	19-6	0,054	93-2	0,009
3-27	1,394	19-7	6,856	94	6,527
3-28	0,149	19-8	2,749	95	3,039

ES 2 552 016 T3

Ejemplo	EC50 (μM, cepa larga)	Ejemplo	EC50 (μM, cepa larga)	Ejemplo	EC50 (μM, cepa larga)
3-29	0,022	20-1	0,073	96	2,833
3-30	7,81	20-2	0,31	97	0,177
3-31	0,014	20-3	0,093	98-1	0,778
3-32	0,037	21-1	0,023	98-2	3,163
3-33	0,426	21-2	0,161	99	2,999
3-34	0,085	21-3	0,015	100	9,191
3-35	0,013	21-4	0,004	101	8,579
3-36	0,092	21-5	0,007	102	9,76
3-37	0,017	22	0,036	103	0,202
3-38	0,0439	23	5,185	104	0,89
3-39	0,030	24	0,016	105	1,084
3-40	0,022	25	0,002	106	0,002
3-41	0,071	26-1	0,005	107	0,001
3-42	0,007	26-2	0,179	108-1	0,488
3-43	2,394	27	2,393	108-2	2,474
3-44	0,012	28-1	0,007	109-1	0,00088
3-45	5,229	28-2	0,007	109-2	0,0015
3-46	0,053	28-3	0,001	110-1	0,017
3-47	0,101	28-4	0,001	110-2	2,607
3-48	0,023	28-5	0,003	110-3	0,161
3-49	0,099	29	0,042	110-4	0,06
3-50	0,0004	30-1	0,317	110-5	1,655
3-51	0,004	30-2	0,218	110-6	4,278
3-52	0,005	31	0,702	110-7	1,178
3-53	0,261	32-1	0,019	110-8	0,081
3-54	0,114	32-2	2,454	110-9	1,367
3-55	0,027	32-3	1,991	110-10	0,099
3-56	0,716	32-4	0,272	110-11	6,753
3-57	7,534	32-5	2,58	110-12	0,072
3-58	0,184	33-1	0,044	110-13	3,679
3-59	1,083	33-2	0,627	110-14	0,648
3-60	0,617	34	2,086	110-15	0,004
3-61	0,118	35	2,791	111-1	2,007
3-62	0,589	36-1	0,073	111-2	1,345
3-63	9,899	36-2	1,474	111-3	0,0768
3-64	0,874	36-3	2,153	111-4	0,066
3-65	0,002	36-4	0,138	111-5	1,64

ES 2 552 016 T3

Ejemplo	EC50 (µM, cepa larga)	Ejemplo	EC50 (µM, cepa larga)	Ejemplo	EC50 (µM, cepa larga)
4-1	0,269	36-5	0,026	111-6	0,062
4-2	0,098	36-6	0,264	111-7	0,873
4-3	0,026	37-1	0,005	111-8	0,283
4-4	0,208	37-2	0,043	111-9	0,047
4-5	5,258	38-1	0,01	111-10	0,107
5-1	9,197	38-2	0,302	111-11	0,588
5-2	0,211	38-3	0,074	112-1	3,739
5-3	0,015	38-4	0,064	112-2	0,092
5-4	0,326	38-5	6,652	113	0,733
5-5	0,014	39	0,092	114-1	0,007
5-6	2,062	40-1	0,039	114-2	0,975
5-7	0,941	40-2	4,655	114-3	0,004
5-8	0,022	40-3	0,917	114-4	0,186
5-9	0,018	40-4	2,646	115	0,01
5-10	0,397	41	2,629	116-1	0,005
5-11	0,526	42-1	8,947	116-2	0,309
5-12	6,249	42-2	0,037	117	5,97
6-1	0,025	43	0,017	118-1	1,975
6-2	0,908	44-1	0,084	118-2	0,048
7	1,418	44-2	1,547	118-3	0,063
8-1	5,513	45-1	0,021	118-4	0,104
8-2	0,817	45-2	0,253	118-5	0,178
8-3	0,9	45-3	0,031	118-6	0,173
8-4	0,064	46	0,682	118-7	0,166
8-5	0,074	47-1	7,881	118-8	0,223
8-6	3,767	47-2	5,822	118-9	0,202
8-7	0,322	47-3	5,692	118-10	0,289
9-1	2,35	47-4	0,993	118-11	0,323
9-2	4,77	47-5	0,835	118-12	0,448
9-3	0,001	47-6	2,312	118-13	0,463
9-4	8,874	47-7	3,4107	118-14	0,616
9-5	0,179	47-8	0,432	118-15	0,626
9-6	0,275	47-9	0,192	118-16	0,695
9-7	0,002	48	0,009	118-17	0,806
9-8	3,478	49	0,721	118-18	0,973
9-9	0,157	50-1	0,931	118-19	1,236
9-10	0,037	50-2	2,423	118-20	1,129

ES 2 552 016 T3

Ejemplo	EC50 (µM, cepa larga)	Ejemplo	EC50 (µM, cepa larga)	Ejemplo	EC50 (µM, cepa larga)
9-11	0,953	51	0,056	118-21	1,382
9-12	2,663	52	0,419	118-22	2,227
9-13	0,701	53	0,094	118-23	2,641
9-14	0,025	54	4,798	118-24	6,451
9-15	0,012	55-1	0,007	118-25	7,623
9-16	0,005	55-2	0,202	118-26	7,754
9-17	0,025	55-3	0,006	119	6,656
9-18	0,01	56-1	0,002	120-1	2,193
9-19	0,0007	56-2	0,023	120-2	1,785
9-20	0,760	56-3	0,004	121	1,103
9-21	0,021	56-4	0,027	122	3,125
9-22	0,872	56-5	0,022	123	3,144
9-23	3,022	56-6	0,002	124	6,102
9-24	0,024	57-1	0,067	125	2,521
9-25	4,084	57-2	0,018	126-1	0,790
9-26	7,204	57-3	0,023	126-2	0,638
9-27	0,797	57-4	0,239	127	6,249
9-28	0,003	57-5	0,027	128	7,174
9-29	0,024	57-6	0,037	129	7,875
9-30	8,591	57-7	0,081	130-1	6,836
9-31	2,427	58	2,772	130-2	7,269
9-32	0,063	59	0,746	131	2,523
9-33	0,057	60	0,018	132	7,814
9-34	0,024	61-1	0,005	133-1	0,31
10	0,003	61-2	0,097	133-2	0,186
11-1	0,069	62-1	0,0003	134	0,25
11-2	7,022	62-2	0,0017	135,1	0,006
				135,2	0,018

Ejemplo A

Se puede emplear un compuesto de la fórmula (I) de manera de por sí conocida como ingrediente activo para la producción de tabletas que tengan la siguiente composición:

5	ingrediente activo	por tableta
	celulosa microcristalina	200 mg
	almidón de maíz	155 mg
	talco	25 mg
10	hidroxipropilmetilcelulosa	25 mg
		20 mg

		425 mg

Ejemplo B

ES 2 552 016 T3

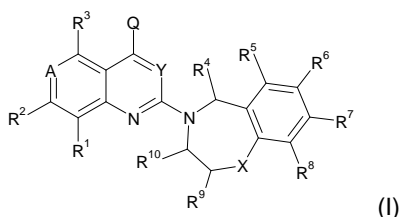
Se puede emplear un compuesto de la fórmula (I) de manera de por sí conocida como ingrediente activo para la producción de cápsulas que tengan la siguiente composición:

	por cápsula
ingrediente activo	100,0 mg
5 almidón de maíz	20,0 mg
lactosa	95,0 mg
talco	4,5 mg
estearato magnésico	0,5 mg

10	220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I)



5

en la que:

R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

10 R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno o halógeno;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, carboxi, morfolinilo o 4-(alquil C₀₋₆)piperazin-1-ilo;

R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₆)-aminocarbonilo, (alquil C₁₋₆)sulfonilo, fenoxi o hidroxilo(CH₂)₂₋₆-O-;

15 R⁸ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C₁₋₆;

R⁹ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ u =O;

R¹⁰ es hidrógeno u =O, con la condición de que R⁹ y R¹⁰ no sean =O simultáneamente;

A es nitrógeno o -C-R¹¹, dicho R¹¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, alcoxi C₁₋₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, piridinilo, (alcoxi C₁₋₆)(CH₂)₁₋₆-O-, difluorometoxi, ciano, nitro, amino, vinilo, acetilenilo, aminocarbonilo, hidroxilo(CH₂)₂₋₆-O-, (alquil C₁₋₆)sulfonilo, (alquil C₁₋₆)sulfonilo, hidroxilo(CH₂)₁₋₆, alquilo C₁₋₆ deuterado, carboxilo, (alcoxi C₁₋₆)carbonilo, hidroxilo, difluorometilo, -CH(hidroxilo)alquilo C₁₋₆ o (alquil C₁₋₆)-sulfonilo;

20

X es -CH₂-, -O-, -NH-, -CF₂-, -C(alquil C₁₋₆)(OH)-, -S-, -C(=O)-, -C(=NO-alquilo C₀₋₆)-, -S(=O)-, -S(O₂)- o -S(=O)-(NH)-;

Y es -CH- o nitrógeno;

25

Q es hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆, sin sustituir o sustituido una o dos veces por amino o hidroxilo, con la condición de que los dos sustituyentes no estén unidos al mismo carbono; amino(CH₂)₂₋₆aminosulfonilo; 2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il(CH₂)₁₋₆; carboxi(CH₂)₁₋₆; fenilsulfonilo; piperidin-4-il-carbonilo; 1H-pirazol-3-ilo; pirrolidin-3-ilo; piperidin-4-ilo; amino(CH₂)₂₋₆-O-;

o NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo-(CH₂)₂₋₆;

30

y el otro es:

{1-[amino(CH₂)₀₋₆]-3,3-difluorciclobutil}(CH₂)₁₋₆; guanidino-(CH₂)₂₋₆; (S-(alquil C₁₋₆)sulfonimidoil)(CH₂)₂₋₆; 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-8-ilo; {3-[amino(CH₂)₀₋₆]tetrahydrofuran-3-il}(CH₂)₁₋₆; 3-aminometil-1,1-dioxidotietan-3-ilmetilo; 3-amino-1,1-dioxidotietan-3-ilmetilo; 3-(aminometil)tietan-3-ilmetilo; (1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etilo; (alquil C₀₋₆)-(oxetanil)N(CH₂)₂₋₆; 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo; amino-(CH₂)₂₋₆-O-(CH₂)₂₋₆; amino(CH₂)₂₋₁₀; amino(CH₂)₁₋₆difluorometil(CH₂)₁₋₆;

35

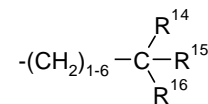
amino(CH₂)₁₋₆difluorometildifluorometil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆fluorometil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆oxetanil(CH₂)₀₋₆; amino(CH₂)₀₋₆oxetanil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₂₋₆sulfanil(CH₂)₂₋₆; amino(CH₂)₂₋₆sulfonil(CH₂)₂₋₆; amino(CH₂)₀₋₆carbonil-(CH₂)₀₋₆; aminocicloalquil(CH₂)₀₋₆; 2-aminodihidrooxazol-4-il-(CH₂)₁₋₆; 2-aminodihidrooxazol-5-il(CH₂)₁₋₆; (2-amino-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)metilo; aminofenilo; 4-amino-tetrahidropiran-4-il(CH₂)₁₋₆; azetidín-2-il(CH₂)₁₋₆; azetidín-3-il(CH₂)₀₋₆; azetidín-carbonilo; (alcoxi C₁₋₆)(CH₂)₂₋₆; (alcoxi C₁₋₆)-(CH₂)₂₋₆amino(CH₂)₂₋₆;

40

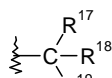
alquilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)amino-(CH₂)₂₋₆; (alquil C₁₋₆)aminocarbonil(CH₂)₀₋₆; (alquil C₁₋₆)amino-oxetanil-(CH₂)₁₋₆; (alquil C₁₋₆)carbonilo; (alquil C₁₋₆)carbonil-amino-(CH₂)₂₋₆; (alquil C₁₋₆)carbonilamino(CH₂)₁₋₆oxetanil(CH₂)₀₋₆; (alquil C₁₋₆)sulfonil(CH₂)₂₋₆; (alquil C₁₋₆)sulfonilo; carboxi-(CH₂)₁₋₆; ciano(CH₂)₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)-amino(CH₂)₂₋₆; di(alquil C₁₋₆)-aminocarbonilo; difluorometil(CH₂)₁₋₆amino(CH₂)₂₋₆; hidrógeno; hidroxilo(CH₂)₂₋₁₀; hidroxilo(CH₂)₂₋₆amino(CH₂)₂₋₆; hidroxilo(CH₂)₁₋₆carbonilo; hidroxilo(CH₂)₀₋₆oxetanil(CH₂)₁₋₆; hidroxilo-(CH₂)₁₋₆oxetanil(CH₂)₀₋₆; hidroxilocicloalquilo; isoxazolilo; morfolín-2-il(CH₂)₁₋₆; morfolín-4-il(CH₂)₂₋₆; oxetanil(CH₂)₀₋₆; N-oxetanilpirrolidin-3-ilo; oxopirrolidinil-carbonilo; fenilaminocarbonilo; fenil(CH₂)₀₋₆amino-oxetanil(CH₂)₁₋₆; fenilcarbonilo; piperazinil(CH₂)₂₋₆; piperidin-1-il(CH₂)₂₋₆; piperidin-2-il(CH₂)₁₋₆; piperidin-3-il(CH₂)₀₋₆; piperidin-4-il(CH₂)₀₋₆; piperidinilcarbonilo; pirazinil-carbonilo; pirazol-3-ilo; piridazinil-carbonilo; piridinil-(CH₂)₀₋₆carbonilo; piridinilamino(CH₂)₂₋₆; pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 4 por halógeno; pirrolidin-4-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 3 por hidroxilo o alcoxi C₁₋₆; pirrolidin-2-il(CH₂)₁₋₆; pirrolidinilcarbonilo; tetrahydrofuran-3-ilo; tetrahidropiran-4-ilo; tetrazolil-(CH₂)₂₋₆; trifluorometilcarbonilamino(CH₂)₁₋₆oxetanilo; trifluorometilsulfonilo;

45

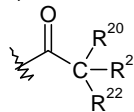
50



, en el que R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo(CH₂)₁₋₆; R¹⁵ es hidroxilo, alquilo C₁₋₆, hidroxilo(CH₂)₁₋₆ o amino; y R¹⁶ es alquilo C₁₋₆, trifluorometilo, hidroxilo(CH₂)₁₋₆, amino(CH₂)₁₋₆, aminocarboxi o car-



boxi(CH₂)₁₋₆; , en el que R¹⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxi(CH₂)₁₋₆; R¹⁸ es hidroxi(CH₂)₁₋₆ o alquilo



C₁₋₆; R¹⁹ es hidroxi(CH₂)₁₋₆, amino(CH₂)₁₋₆, carboxi o aminocarboxi(CH₂)₀₋₆; o alquilo C₁₋₆; R²¹ es alquilo C₁₋₆; R²² es alcoxi C₁₋₆ o amino;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, azetidínulo, diazepamilo u oxopirrolidinilo; que puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por un resto elegido entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, gemdimetilo, amino, aminocarbonilo, hidroxilo, oxetanilamino, (alquil C₁₋₆)-piperazinilo y amino(CH₂)₁₋₆;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, pueden formar un anillo puente o un anillo espiro elegido entre 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-ilo, 2-oxa-5,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona-5-ilo, (4aS,7aR)-hexahidropirrololo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-ilo, 4,5,6,6a-tetra-hidro-3aH-pirrololo[3,4-d][1,3]oxazol-5-ilo, 2-aza-biciclo-[2.1.1]hexan-2-ilo y 3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo; que puede estar sin sustituir o sustituido por amino;

y las sales y estereoisómeros farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R² es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R³ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, morfolinilo o 4-(alquil C₀₋₆)piperazin-1-ilo;

R⁷ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, fenoxi o hidroxi(CH₂)₂₋₆-O-;

R⁸ es hidrógeno, halógeno o alcoxi C₁₋₆;

R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

R¹⁰ es hidrógeno;

A es nitrógeno o -C-R¹¹, dicho R¹¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, alcoxi C₁₋₆, trifluorometilo, trifluorometoxi, piridinilo, (alcoxi C₁₋₆)(CH₂)₁₋₆-O-, difluorometoxi, ciano, nitro, amino, vinilo, acetileno, aminocarbonilo, hidroxi(CH₂)₂₋₆-O-, (alquil C₁₋₆)sulfinilo, hidroxi(CH₂)₁₋₆, alquilo C₁₋₆ deuterado, carboxilo, alcocarbonilo, hidroxilo, difluorometilo, -CH(hidroxi)alquilo C₁₋₆ o (alquil C₁₋₆)sulfanilo;

X es S, S=O, SO₂ o S(O)NH;

Y es -CH- o nitrógeno;

Q es alquilo C₁₋₆, sin sustituir o sustituido una vez por amino; amino(CH₂)₂₋₆aminosulfonilo; 2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-iletilo; carboxi(CH₂)₁₋₆; fenilsulfonilo; piperidin-4-il-carbonilo; 1H-pirazol-3-ilo; pirrolidin-3-ilo; piperidin-4-ilo; amino(CH₂)₂₋₆-O-; o

NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxi(CH₂)₂₋₆;

y el otro es:

{1-[amino(CH₂)₀₋₆]-3,3-difluorciclobutil}(CH₂)₁₋₆; (S-(alquil C₁₋₆)sulfonimidoil)(CH₂)₂₋₆; {3-[amino(CH₂)₀₋₆]tetrahydrofuran-3-il}(CH₂)₁₋₆; (2-amino-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)-metilo; 3-aminometil-1,1-dioxidotietan-3-ilmetilo; 3-(aminometil)tietan-3-ilmetilo; (1,1-dioxidotiormofolin-4-il)etilo; (alquil C₀₋₆)-(oxetanil)N(CH₂)₂₋₆; 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo; amino(CH₂)₂₋₆-O-(CH₂)₂₋₆; amino(CH₂)₂₋₁₀; amino(CH₂)₀₋₆-carbonil(CH₂)₀₋₆; amino(CH₂)₁₋₆-difluorometil(CH₂)₁₋₆; amino-

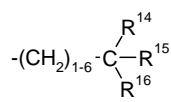
(CH₂)₁₋₆-difluorometildifluorometil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆-fluor-metil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆-oxetanil(CH₂)₀₋₆; amino(CH₂)₀₋₆-oxetanil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₂₋₆-sulfanil(CH₂)₂₋₆; amino(CH₂)₂₋₆-sulfonyl(CH₂)₂₋₆; 1-aminociclobutilmetilo; 2-aminociclohexilo; 3-aminociclohexilo; 4-aminociclohexilo; 1-aminociclohexil-metilo; 2-aminociclopentilo; 1-aminociclopropiletilo; 1-aminociclopropilmetilo; (2-amino-4,5-dihidro-oxazol-5-il)-(CH₂)₁₋₆; (2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)(CH₂)₁₋₆; aminofenilo; 4-aminotetrahidropiran-4-il(CH₂)₁₋₆; azetidínulo; azetidínulo-3-il(CH₂)₀₋₆; azetidínulo-3-

ilcarbonilo; (alcoxi C₁₋₆)-(CH₂)₂₋₆; (alcoxi C₁₋₆)(CH₂)₂₋₆amino(CH₂)₂₋₆; alquilo C₁₋₆; (alquil C₁₋₆)amino(CH₂)₂₋₆; (alquil C₁₋₆)aminooxetanil(CH₂)₁₋₆; (alquil C₁₋₆)carbonilo; (alquil C₁₋₆)aminocarbonil(CH₂)₀₋₆; (alquil C₁₋₆)carbonilamino(CH₂)₂₋₆; (alquil C₁₋₆)carbonilamino-(CH₂)₁₋₆-oxetanil(CH₂)₀₋₆; (alquil C₁₋₆)sulfinil(CH₂)₂₋₆; (alquil C₁₋₆)sulfonilo; carboxi(CH₂)₁₋₆; ciano(CH₂)₁₋₆; di(alquil C₁₋₆)-amino(CH₂)₂₋₆; di(alquil C₁₋₆)-aminocarbonilo; difluorometil-(CH₂)₁₋₆amino(CH₂)₂₋₆; hidrógeno;

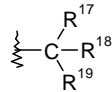
hidroxilo; hidroxi(CH₂)₂₋₁₀; hidroxi-(CH₂)₂₋₆amino(CH₂)₂₋₆; hidroxi(CH₂)₁₋₆carbonilo; hidroxi-(CH₂)₁₋₆oxetanil(CH₂)₀₋₆; hidroxi(CH₂)₀₋₆oxetanil(CH₂)₁₋₆; 4-hidroxociclohexilo; isoxazol-3-ilo; morfolin-2-il(CH₂)₁₋₆; morfolin-4-il(CH₂)₂₋₆; 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-8-ilo; oxetanil(CH₂)₀₋₆; N-oxetanilpirrolidin-3-ilo; oxo-pirrolidinil-carbonilo; fenilaminocarbonilo; fenil(CH₂)₀₋₆amino-oxetanil(CH₂)₁₋₆; fenilcarbonilo; piperazinil(CH₂)₂₋₆; piperidin-1-il(CH₂)₂₋₆; piperidin-2-il(CH₂)₁₋₆;

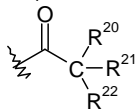
piperidin-3-il(CH₂)₀₋₆; piperidin-4-il(CH₂)₀₋₆; piperidinilcarbonilo; pirazinilcarbonilo; pirazol-3-ilo; piridazinilcarbonilo; piridinil-(CH₂)₀₋₆carbonilo; piridinilamino(CH₂)₂₋₆; pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 4 por halógeno; pirrolidin-4-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 3 por hidroxilo o alcoxi C₁₋₆; pirrolidin-2-il(CH₂)₁₋₆; pirrolidinilcarbonilo;

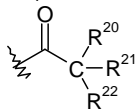
tetrahydrofuran-3-ilo; tetrahidropiran-4-ilo; tetrazolil-(CH₂)₂₋₆; trifluorometilcarbonilamino(CH₂)₁₋₆oxetanilo; trifluorometilsulfonilo;



, en el que R¹⁴ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R¹⁵ es hidroxilo, alquilo C₁₋₆ o amino; y R¹⁶ es alquilo C₁₋₆,

trifluorometilo, hidroxilo(CH₂)₁₋₆, amino(CH₂)₁₋₆, aminocarbonilo o carboxi(CH₂)₁₋₆; , en el que R¹⁷ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxilo(CH₂)₁₋₆; R¹⁸ es hidroxilo(CH₂)₁₋₆ o alquilo C₁₋₆; R¹⁹ es hidroxilo(CH₂)₁₋₆, amino(CH₂)₁₋₆, carboxi o



aminocarbonil(CH₂)₀₋₆; o , en el que R²⁰ es hidrógeno o alquilo C₁₋₆; R²¹ es alquilo C₁₋₆; R²² es alcoxi

5 C₁₋₆ o amino;
R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, azetidínulo, diazepamilo u oxopirrolidinilo; que puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por un resto elegido entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, gemdimetilo, amino, aminocarbonilo, hidroxilo, oxetanilamino, (alquil C₁₋₆)-piperazinilo y amino(CH₂)₁₋₆;

10 R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, pueden formar un anillo puente o un anillo espiro elegido entre el 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-ilo, 2-oxa-5,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona-5-ilo, (4aS,7aR)-hexahidro-pirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-ilo, 4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrol[3,4-d][1,3]oxazol-5-ilo, 2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-ilo y 3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo; que puede estar sin sustituir o sustituido por amino.

15 3. Un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹, R² o R³ son hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es hidrógeno;

20 R⁶ es hidrógeno, flúor, hidroxilo, metoxilo, morfolinilo o 4-(propan-2-il)piperazin-1-ilo;

R⁷ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxilo, etoxilo, hidroxietoxilo o fenoxilo;

R⁸ es hidrógeno, flúor o metoxilo;

R⁹ es hidrógeno o metilo;

R¹⁰ es hidrógeno;

25 A es nitrógeno o -C-R¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, ciclopropilo, metoxilo, trifluorometilo, trifluorometoxilo, piridiniloxilo, metoxietoxilo, difluorometoxilo, ciano, nitro, amino, vinilo, acetileno, aminocarbonilo, hidroxietoxilo, metilsulfanilo, metilsulfínulo, hidroximetilo, metilo deuterado, carboxilo, metoxicarbonilo, hidroxilo, difluorometilo, metilCH(hidroxilo)- o metilsulfonilo;

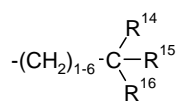
X es S, S=O, SO₂ o S(O)NH;

Y es -CH- o nitrógeno;

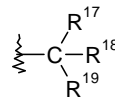
30 Q es 2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-iletilo; aminoetoxilo; aminoetilaminosulfonilo; aminopropilo; carboxietilo; metilo; fenilsulfonilo; piperidin-4-il-carbonilo; piperidin-4-il-oxilo; 1H-pirazol-3-ilo; pirrolidin-3-il-oxilo; o NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno, metilo o hidroxietilo;

y el otro es:

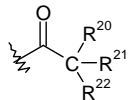
35 aminobutilo; aminocarboniletilo; aminocarbonilmetilo; 1-aminociclobutilmetilo; 2-aminociclohexilo; 3-aminociclohexilo; 4-aminociclohexilo; 1-aminociclohexilmetilo; 2-amino-ciclopentilo; 1-aminociclopropiletilo; 1-aminociclopropilmetilo; aminodecilo; (2-amino-4,5-dihidro-oxazol-5-il)metilo; (2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)metilo; aminoetoxietilo; aminoetilo; aminoetilcarbonilo; aminoetilfluorometilmetilo; aminoetilsulfaniletilo; aminoetilsulfoniletilo; aminoheptilo; aminohexilo; aminometilcarbonilo; (1-aminometil-3,3-difluor-ciclobutil)metilo; aminometildifluorometildifluorometilmetilo; aminometildifluorometilmetilo; (2-amino-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)metilo; 3-aminometil-1,1-dioxidotietan-3-ilmetilo; aminometilfluorometiletilo; aminometilfluorometilmetilo; aminometiloxetanilo; aminometiloxetanilmetilo; 3-(aminoetil)tietan-3-ilmetilo; aminononilo; aminoocetilo; aminooxetaniletilo; aminooxetanilmetilo; aminoopentilo; aminofenilo; aminopropilo; 4-aminotetrahidropiran-4-ilmetilo; 3-amino-tetrahidrofuran-3-ilmetilo; azetidín-3-ilo; azetidín-3-il-carbonilo; azetidín-2-ilmetilo; azetidín-3-ilmetilo; carboxietilo; carboximetilo; cianoetilo; difluorometilmetilaminoetilo; 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo; dimetilaminocarbonilo; dimetilaminoetilo; (1,1-dioxidotiomorfolín-4-il)etilo; etilo; etilamino-carbonilo; etilaminoetilo; etilaminooxetanilmetilo; etil-(oxetanil)aminoetilo; hidrógeno; 4-hidroxilo-ciclohexilo; hidroxietilo; hidroxietilaminoetilo; hidroxietiloxetanilo; hidroximetilcarbonilo; hidroximetiloxetanilmetilo; hidroxinonilo; hidroxipropilo; isoxazol-3-ilo; metoxietilo; metoxietilaminoetilo; metilo; metilaminocarbonilmetilo; metilaminoetilo; metilcarbonilo; metilcarbonilaminoetilo; metilcarbonilaminometiloxetanilmetilo; metilcarbonilaminopropilo; metilsulfíniletilo; 2-(S-metilsulfonimidol)etilo; metilsulfonilo; morfolín-4-iletilo; morfolín-2-ilmetilo; 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]oct-8-ilo; oxetanilo; oxetanilaminoetilo; oxetanilaminopropilo; oxetanilmetilo; N-oxetanilpirrolidin-3-ilo; oxo-pirrolidin-4-il-carbonilo; fenilaminocarbonilo; fenilcarbonilo; fenilmetilaminooxetanilmetilo; piperazin-1-iletilo; piperidin-2-il-carbonilo; piperidin-3-il-carbonilo; piperidin-4-il-carbonilo; piperidin-3-ilo; piperidin-4-ilo; piperidin-1-iletilo; piperidin-2-ilmetilo; pirazin-2-il-carbonilo; pirazol-3-ilo; piridazín-3-il-carbonilo; piridin-2-ilmetilcarbonilo; piridin-2-ilaminoetilo; piridin-2-il-carbonilo; piridin-3-il-carbonilo; pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 4 por flúor; pirrolidin-4-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 3 por hidroxilo o metoxilo; pirrolidin-2-ilmetilo; pirrolidin-2-il-carbonilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidropiran-4-ilo; tetrazoliletilo; trifluorometilsulfonilo; trifluorometilcarbonilaminometiloxetanilo;



, en el que R¹⁴ es hidrógeno o metilo; R¹⁵ es hidroxilo, metilo o amino; y R¹⁶ es metilo, trifluorometilo,



hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, aminocarbonilo o carboximetilo; en el que R¹⁷ es hidrógeno, metilo o hidroximetilo; R¹⁸ es hidroximetilo o metilo; R¹⁹ es hidroximetilo, aminometilo, carboxi, aminocarbonilo o



aminocarbonilmetilo; o en el que R²⁰ es hidrógeno o metilo; R²¹ es metilo o etilo; R²² es metoxi o amino;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, azetidínulo, diazepamilo u oxopirrolidinilo; que puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por un resto elegido entre flúor, metilo, metoxi, gemdimetilo, amino, aminocarbonilo, hidroxilo, oxe-

tanilamino, metilpiperazinilo y aminometilo; R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, pueden formar un anillo puente o un anillo espiro elegido entre el 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-ilo, 2-oxa-5,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona-5-ilo, (4aS,7aR)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-ilo, 4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrol[3,4-d][1,3]oxazol-5-ilo, 2-azabicyclo[2.1.1]hexan-2-ilo o 3-aza-bicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo; que puede estar sin sustituir o sustituido por amino.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno;

A es -C-R¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno, halógeno o alquilo C₁₋₆;

X es S;

Y es -CH- o nitrógeno;

Q es NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno; y el otro es amino(CH₂)₂₋₆, amino(CH₂)₁₋₆difluorometil(CH₂)₁₋₆, amino-(CH₂)₀₋₆oxetanil(CH₂)₁₋₆ o hidrógeno;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, que puede estar sustituido una vez por amino.

5. Un compuesto según la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno;

A es -C-R¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno, cloro o metilo;

Q es NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno; y el otro es aminoetilo, aminometildifluorometilmetilo, aminometil-oxetanilmetilo, aminooxetanilmetilo o hidrógeno;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, que puede estar sustituido una vez por amino.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno;

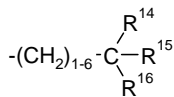
A es -C-R¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, hidroxilo(CH₂)₁₋₆, metilo deuterado o carboxilo;

X es S=O;

Y es -CH- o nitrógeno;

Q es NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno; y el otro es:

amino(CH₂)₂₋₆; amino(CH₂)₁₋₆difluorometil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆fluorometil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆oxetanilo; amino(CH₂)₁₋₆oxetanil(CH₂)₁₋₆; aminooxetanil(CH₂)₁₋₆; hidroxilo(CH₂)₂₋₁₀; fenil(CH₂)₁₋₆aminooxetanil(CH₂)₁₋₆; pirrolidin-3-ilo sustituido en posición 4 por halógeno;



o en el que R¹⁴ es hidrógeno, R¹⁵ es hidroxilo y R¹⁶ es hidroxilo(CH₂)₁₋₆;

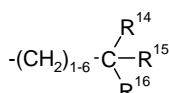
R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, que puede estar sustituido una o dos veces por un grupo elegido entre halógeno, amino e hidroxilo.

7. Un compuesto según la reivindicación 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno;

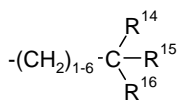
A es -C-R¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno, cloro, metilo, hidroximetilo, metilo deuterado o carboxilo;

Q es NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno; y el otro es aminoetilo; aminometildifluorometilmetilo; aminometilfluorometilmetilo; aminometiloxetanilo; aminometil-oxetanilmetilo; aminooxetanilmetilo; aminopropilo; hidroxietilo; fenilmetilaminooxetanilmetilo; pirrolidin-3-ilo sustituido en posición 4 por flúor;

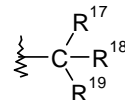


o R^{12} y R^{13} , en el que R^{14} es hidrógeno, R^{15} es hidroxilo y R^{16} es hidroximetilo; R^{12} y R^{13} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, que puede estar sustituido una o dos veces por un grupo elegido entre flúor, amino e hidroxilo.

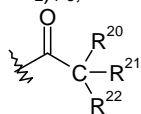
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
- R^1 , R^2 y R^3 son hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-6} ;
 - R^4 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 - R^5 es hidrógeno;
 - R^6 es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-6} , morfolinilo o 4-(propan-2-il)piperazina-1-ilo;
 - R^7 es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , hidroxilo- $(CH_2)_{2-6}$ -O- o fenoxi;
 - R^8 es hidrógeno, halógeno o alcoxi C_{1-6} ;
 - R^9 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;
 - R^{10} es hidrógeno;
 - A es nitrógeno o -C- R^{11} , en el que R^{11} es hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , trifluorometilo, trifluorometoxi, piridinilo, (alcoxi C_{1-6})(CH_2) $_{1-6}$ -O-, difluorometoxi, nitro, cicloalquilo, ciano, amino, vinilo, acetileno, aminocarbonilo, hidroxilo(CH_2) $_{2-6}$ -O-, (alquil C_{1-6})sulfanilo, (alquil C_{1-6})sulfonilo, hidroxilo(CH_2) $_{1-6}$, metilo deuterado, carboxilo, (alcoxi C_{1-6})carbonilo, hidroxilo, difluorometilo o metilCH(hidroxilo)-;
 - X es SO_2 ;
 - Y es -CH- o nitrógeno;
 - Q es 2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-iletilo; amino(CH_2) $_{2-6}$ -O-; amino(CH_2) $_{2-6}$ aminosulfonilo; alquilo C_{1-6} , sin sustituir o sustituido una vez por amino; carboxi(CH_2) $_{1-6}$; fenilsulfonilo; piperidina-4-il-carbonilo; piperidina-4-ilo; 1H-pirazol-3-ilo; pirrolidina-3-ilo; o $NR^{12}R^{13}$, en el que uno de R^{12} y R^{13} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o hidroxilo(CH_2) $_{2-6}$; y el otro es {1-[amino(CH_2) $_{0-6}$]-3,3-difluorciclobutil}(CH_2) $_{1-6}$; (S-(alquil C_{1-6})-sulfonimidoil)(CH_2) $_{2-6}$; 3-aminotetrahidrofuran-3-il-(CH_2) $_{1-6}$; (2-amino-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)metilo; 3-amino-metil-1,1-dioxidotietan-3-ilmetilo; 3-(aminometil)-tietan-3-ilmetilo; (1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)etilo; (alquil C_{0-6})-(oxetanil)N(CH_2) $_{2-6}$; 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo; amino- $(CH_2)_{2-6}$ -O- $(CH_2)_{2-6}$; amino(CH_2) $_{2-10}$; amino(CH_2) $_{1-6}$ carbonilo; amino-carbonil(CH_2) $_{1-6}$; amino(CH_2) $_{1-6}$ difluorometil(CH_2) $_{1-6}$; amino- $(CH_2)_{1-6}$ difluorometildifluorometil(CH_2) $_{1-6}$; amino(CH_2) $_{1-6}$ fluor-metil(CH_2) $_{1-6}$; amino(CH_2) $_{1-6}$ oxetanil(CH_2) $_{0-6}$; amino(CH_2) $_{0-6}$ -oxetanil(CH_2) $_{1-6}$; amino(CH_2) $_{2-6}$ sulfanil(CH_2) $_{2-6}$; amino(CH_2) $_{2-6}$ sulfonil(CH_2) $_{2-6}$; 1-aminociclobutilmetilo; 2-aminociclohexilo; 3-aminociclohexilo; 4-aminociclohexilo; 1-aminociclohexil-metilo; 2-aminociclopropilmetilo; 1-aminociclopropiletilo; 1-amino-ciclopropilmetilo; (2-amino-4,5-dihidro-oxazol-5-il)- $(CH_2)_{1-6}$; (2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)(CH_2) $_{1-6}$; aminofenilo; 4-aminotetrahidropiran-4-il(CH_2) $_{1-6}$; azetidina-2-il-(CH_2) $_{1-6}$; azetidina-3-il(CH_2) $_{0-6}$; azetidina-3-ilcarbonilo; (alcoxi C_{1-6})- $(CH_2)_{2-6}$; (alcoxi C_{1-6})(CH_2) $_{2-6}$ amino(CH_2) $_{2-6}$; alquilo C_{1-6} ; (alquil C_{1-6})amino(CH_2) $_{2-6}$; (alquil C_{1-6})amino-oxetanil(CH_2) $_{1-6}$; (alquil C_{1-6})carbonilo; (alquil C_{1-6})carbonil-amino(CH_2) $_{2-6}$; (alquil C_{1-6})carbonilamino(CH_2) $_{1-6}$ oxetanil(CH_2) $_{0-6}$; (alquil C_{1-6})-sulfonil(CH_2) $_{2-6}$; (alquil C_{1-6})sulfonilo; carboxi- $(CH_2)_{1-6}$; ciano(CH_2) $_{1-6}$; (alquil C_{1-6})aminocarbonil(CH_2) $_{0-6}$; di-(alquil C_{1-6})-amino(CH_2) $_{2-6}$; di(alquil C_{1-6})-aminocarbonilo; difluorometil- $(CH_2)_{1-6}$ amino(CH_2) $_{2-6}$; hidrógeno; hidroxilo(CH_2) $_{2-10}$; hidroxilo- $(CH_2)_{2-6}$ amino(CH_2) $_{2-6}$; hidroxilo(CH_2) $_{1-6}$ carbonilo; hidroxilo(CH_2) $_{1-6}$ oxetanil(CH_2) $_{0-6}$; 4-hidroxociclohexilo; isoxazol-3-ilo; morfolina-2-il(CH_2) $_{1-6}$; morfolina-4-il(CH_2) $_{2-6}$; 2-oxa-6-azaspiro[3.4]oct-8-ilo; oxetanil(CH_2) $_{0-6}$; N-oxetanilpirrolidina-3-ilo; oxo-pirrolidina-4-ilcarbonilo; fenilaminocarbonilo; fenil- $(CH_2)_{1-6}$ aminooxetanil(CH_2) $_{1-6}$; fenilcarbonilo; piperazina-1-il(CH_2) $_{2-6}$; piperidina-1-il(CH_2) $_{2-6}$; piperidina-2-il(CH_2) $_{1-6}$; piperidina-3-il(CH_2) $_{0-6}$; piperidina-4-il(CH_2) $_{0-6}$; piperidina-2-il-carbonilo; piperidina-3-ilcarbonilo; piperidina-4-ilcarbonilo; pirazina-2-ilcarbonilo; pirazol-3-ilo; piridazina-3-il-carbonilo; piridina-2-il(CH_2) $_{0-6}$ carbonilo; piridina-3-il- $(CH_2)_{0-6}$ carbonilo; piridina-2-ilamino(CH_2) $_{2-6}$; pirrolidina-3-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 4 por halógeno; pirrolidina-4-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 3 por hidroxilo o alcoxi C_{1-6} ; pirrolidina-2-il(CH_2) $_{1-6}$; pirrolidina-2-ilcarbonilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidropiran-4-ilo; tetrazolil(CH_2) $_{2-6}$; trifluorometilcarbonilamino(CH_2) $_{1-6}$ -oxetanilo; trifluorometilsulfonilo;



, en el que R^{14} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; R^{15} es hidroxilo, alquilo C_{1-6} o amino; y R^{16} es alquilo C_{1-6} ,



trifluorometilo, hidroxilo(CH_2) $_{1-6}$, amino(CH_2) $_{1-6}$, aminocarbonilo o carboxi(CH_2) $_{1-6}$; R^{17} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o hidroxilo(CH_2) $_{1-6}$; R^{18} es hidroxilo(CH_2) $_{1-6}$ o alquilo C_{1-6} ; R^{19} es hidroxilo(CH_2) $_{1-6}$, amino(CH_2) $_{1-6}$, carboxi



o aminocarbonil(CH_2) $_{0-6}$; o R^{20} es hidrógeno o alquilo C_{1-6} ; R^{21} es alquilo C_{1-6} ; R^{22} es alcoxi C_{1-6} o amino; R^{12} y R^{13} , junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, piperazinilo, piperidino, morfolinilo, azetidino, diazapanilo u oxipirrolidinilo; que puede estar sin sustituir o sustituido una

o dos veces por un resto elegido entre halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, gemdimetilo, amino, aminocarbonilo, hidroxilo, oxetanilamino, (alquil C₁₋₆)-piperazinilo y amino(CH₂)₁₋₆;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, pueden formar un anillo puente o un anillo espiro elegido entre 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-ilo, 2-oxa-5,7-diaza-espiro[3.4]octan-6-ona-5-ilo, (4aS,7aR)-hexahidropirrol[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-ilo, 4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrol[3,4-d][1,3]oxazol-5-ilo, 2-aza-biciclo[2.1.1]hexan-2-ilo o 3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo; que puede estar sin sustituir o sustituido por amino.

9. Un compuesto según la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹, R² y R³ son hidrógeno, flúor, cloro o metilo;

R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ es hidrógeno;

R⁶ es hidrógeno, flúor, hidroxilo, metoxi, morfolinilo o 4-(propan-2-il)piperazin-1-ilo;

R⁷ es hidrógeno, flúor, cloro, metilo, metoxi, hidroxietoxi o fenoxi;

R⁸ es hidrógeno, flúor o metoxi;

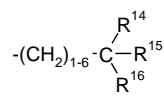
R⁹ es hidrógeno o metilo;

R¹⁰ es hidrógeno;

A es nitrógeno o -C-R¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, etilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, piridinilo, metoxietoxi, difluorometoxi, nitro, ciclopropilo, ciano, amino, vinilo, acetileno, aminocarbonilo, hidroxietoxi, metilsulfanilo, metil-sulfinilo, hidroximetilo, metilo deuterado, carboxilo, metoxicarbonilo, hidroxilo, difluorometilo o metil-CH-(hidroxilo)-;

Y es -CH- o nitrógeno;

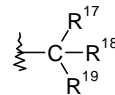
Q es 2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-iletilo; aminoetoxi; aminoetilaminosulfonilo; aminopropilo; carboxietilo; metilo; fenilsulfonilo; piperidin-4-il-carbonilo; piperidin-4-ilo; 1H-pirazol-3-ilo; pirrolidin-3-ilo; o NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno, metilo o hidroxietilo y el otro es aminobutilo; aminocarboniletilo; aminocarbonilmetilo; 1-amino-ciclobutilmetilo; 2-aminociclohexilo; 3-aminociclohexilo; 4-aminociclohexilo; 1-aminociclohexilmetilo; 2-aminociclo-pentilo; 1-aminociclopropiletilo; 1-aminociclopropil-metilo; aminodecilo; (2-amino-4,5-dihidro-oxazol-5-il)metilo; (2-amino-4,5-dihidro-oxazol-4-il)metilo; aminoetoxietilo; amino-etilo; aminoetilcarbonilo; aminoetilfluorometilmetilo; amino-etilsulfaniletilo; aminoetilsulfoniletilo; aminoheptilo; aminohexilo; aminometilcarbonilo; (1-aminometil-3,3-difluor-ciclobutil)metilo; aminometildifluorometildifluorometilmetilo; aminometildifluorometilmetilo; (2-amino-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)metilo; 3-aminometil-1,1-dioxidotietan-3-il-metilo; aminometilfluorometilmetilo; aminometilfluorometilmetilo; aminometiloxetanilo; aminometiloxetanilmetilo; 3-(amino-metil)tietan-3-ilmetilo; aminononilo; amino-octilo; amino-oxetaniletilo; amino-oxetanilmetilo; aminopentilo; aminofenilo; aminopropilo; 4-aminotetrahidropiran-4-ilmetilo; 3-amino-tetrahidrofuran-3-ilmetilo; azetidín-3-ilo; azetidín-3-il-carbonilo; azetidín-2-ilmetilo; azetidín-3-ilmetilo; carboxi-etilo; carboximetilo; cianoetilo; difluorometilmetilaminoetilo; 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilo; dimetilaminocarbonilo; dimetil-aminoetilo; (1,1-dioxidoti-morfolin-4-il)etilo; etilo; etil-aminocarbonilo; etilaminoetilo; etilamino-oxetanilmetilo; etilo (oxetanil)aminoetilo; hidrógeno; 4-hidroxiciclohexilo; hidroxietilo; hidroxietilaminoetilo; hidroxietiloxetanilo; hidroximetilcarbonilo; hidroximetiloxetanilmetilo; hidroxinonilo; hidroxipropilo; isoxazol-3-ilo; metoxietilo; metoxietilaminoetilo; metilo; metilaminocarbonilmetilo; metilaminoetilo; metilcarbonilo; metilcarbonilaminoetilo; metilcarbonilaminometiloxetanilmetilo; metilcarbonilaminopropilo; metilsulfiniletilo; 2-(S-metilsulfonimidoil)etilo; metilsulfonilo; morfolin-4-iletilo; morfolin-2-ilmetilo; 2-oxa-6-aza-espiro-[3.4]oct-8-ilo; oxetanilo; oxetanilaminoetilo; oxetanilaminopropilo; oxetanilmetilo; N-oxetanilpirrolidin-3-ilo; oxo-pirrolidin-4-il-carbonilo; fenilaminocarbonilo; fenilcarbonilo; fenilmetilamino-oxetanilmetilo; piperazin-1-iletilo; piperidin-2-il-carbonilo; piperidin-3-il-carbonilo; piperidin-4-il-carbonilo; piperidina-3-ilo; piperidina-4-ilo; piperidin-1-iletilo; piperidin-2-ilmetilo; pirazin-2-il-carbonilo; pirazol-3-ilo; piridazin-3-il-carbonilo; piridin-2-ilmetil-carbonilo; piridin-2-ilaminoetilo; piridin-2-il-carbonilo; piridin-3-il-carbonilo; pirrolidin-3-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 4 por flúor; pirrolidin-4-ilo, sin sustituir o sustituido en posición 3 por hidroxilo o metoxi; pirrolidin-2-ilmetilo; pirrolidin-2-il-carbonilo; tetrahidrofuran-3-ilo; tetrahidropiran-4-ilo; tetrazoliletilo; trifluorometilsulfonilo; trifluorometilcarbonilaminometiloxetanilo;



, en el que R¹⁴ es hidrógeno o metilo; R¹⁵ es hidroxilo, metilo o amino; y R¹⁶ es metilo, trifluorometilo,

hidroximetilo, hidroxietilo, aminometilo, aminocarbonilo o carboximetilo;

metilo o hidroximetilo; R¹⁸ es hidroximetilo o metilo; R¹⁹ es hidroximetilo, aminometilo, carboxi, aminocarbonilo o



aminocarbonilmetilo; o $\text{C} \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{R}^{20} \\ \text{R}^{21} \\ \text{R}^{22} \end{array}$, en el que R²⁰ es hidrógeno o metilo; R²¹ es metilo o etilo; R²² es metoxi o amino;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolinilo, azetidínilo, diazapanilo u oxopirrolidinilo; que puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por un resto elegido entre flúor, metilo, metoxi, gemdimetilo, amino, aminocarbonilo, hidroxilo, oxetanilamino, metilpiperazinilo y aminometilo;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno, al que están unidos, pueden formar un anillo puente o un anillo espiro elegido entre 2-oxa-6-aza-espiro[3.4]octan-6-ilo, 2-oxa-5,7-diazaespiro[3.4]octan-6-ona-5-ilo, (4aS,7aR)-hexa-hidropirrollo[3,4-b][1,4]oxazin-6(2H)-ilo, 4,5,6,6a-tetra-hidro-3aH-pirrollo[3,4-d][1,3]oxazol-5-ilo, 2-aza-biciclo-[2.1.1]hexan-2-ilo o 3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-3-ilo; que puede estar sin sustituir o sustituido por amino.

10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno;

A es -C-R¹¹, en el que R¹¹ es alquilo C₁₋₆;

X es S(O)NH;

Y es -CH₂-;

Q es NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno; y el otro es amino(CH₂)₂₋₆;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, que puede estar sustituido dos veces por un grupo elegido entre amino e hidroxilo.

11. Un compuesto según la reivindicación 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno;

A es -C-R¹¹, en el que R¹¹ es metilo;

Q es NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno; y el otro es aminoetilo;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, que puede estar sustituido dos veces por un grupo elegido entre amino e hidroxilo.

12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, elegido entre:

N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(8-fluor-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(7-fluor-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(9-fluor-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(8-cloro-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-[(3-aminotetrahydrofuran-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(4-amino-tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(8-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-[(3-amino-oxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(8-metil-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(2-oxa-6-azaespiro[3.4]oct-8-il)quinolina-4-amina; N-[2-(3-amino-oxetan-3-il)etil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-amino-oxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(5-metil-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-[(3-amino-oxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-1,6-naftiridin-4-amina; N-[(1-amino-ciclo-hexil)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-(aminometil)oxetan-3-il)metil]-2-(8-fluor-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-(bencil-amino)oxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(7-fluor-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(7-fluor-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-[(3-(aminometil)oxetan-3-il)metil]-2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-[(3-(aminometil)oxetan-3-il)metil]-2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-((2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il)amino)metil)oxetan-3-il)metil]acetamida; N-[(3-(aminometil)oxetan-3-il)metil]-2-(8-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4-amina; N-[(3-(aminometil)oxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(8-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; [3-((2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il)amino)-metil]oxetan-3-il)metanol; (2S)-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-amino]propano-1,2-diol; (2R)-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]-propano-1,2-diol; N-[[1-(aminometil)-3,3-difluorciclobutil]-metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-[(3-(aminometil)oxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; trans-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-ciclohexano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina; (3R)-1-[2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-4,4-dimetil-pirrolidin-3-ol; cis-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]ciclohexano-1,4-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-diamina; N-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-fluorpropano-1,3-diamina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; [4-[(3-aminooxetan-3-il)metil]amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quino-

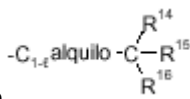
il)-6-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina; 1,1-dióxido de la 4-[6-metil-4-(morfolin-4-il)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina; 3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino]propan-1-ol; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(piperidin-1-il)-etil]quinolina-4-amina; 1-amino-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino]propan-2-ol; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]glicina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-fluor-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etil-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[7-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[8-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[5-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2,2-dimetil-propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-2--[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metilpropano-1,2-diamina; N-2--[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]propano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]butano-1,4-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-nitro-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-5-fluor-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina; 2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-5-fluor-6-metilquinolin-4-il]amino]etanol; 2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-7-fluor-6-metilquinolin-4-il]amino]etanol; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-7-fluor-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-7,8-difluor-6-metil-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N-(2-metoxietil)-6-metil-quinolina-4-amina; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piperidin-4-amina; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-1,6-naftiridin-4-il]pirrolidin-3-amina; N-[6-(difluormetil)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; 6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N-etilquinolina-4-amina; 2-[[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-4-il]amino]etanol; N-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-N'-metil-etano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-(metilsulfanil)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[6-bromo-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; {4-[(2-aminoetil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il]metanol; 2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propano-1,3-diol; 2,2'-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]imino]di-etanol; ácido 4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]-3-hidroxi-butanoico; 1-amino-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]-2-metilpropan-2-ol; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(morfolin-4-il)etil]quinolina-4-amina; 2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-1,6-naftiridin-4-il]amino]etanol; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-8-metilquinolin-4-il]nonano-1,9-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-8-metil-quinolin-4-il]decano-1,10-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]octano-1,8-diamina; 9-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]nonan-1-ol; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-8-metil-quinolin-4-il]octano-1,8-diamina; cis-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidin-3-ol; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-L-alanina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-beta-alanina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]benceno-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]benceno-1,4-diamina; (3S)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]pirrolidin-3-ol; (3R)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidin-3-ol; trans-N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]ciclopentano-1,2-diamina; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piperidin-3-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-N,N,6-trimetil-quinolina-4-amina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-(tri-fluormetoxi)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-(trifluor-metil)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[6-(difluor-metoxi)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metoxi-quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-8-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-5-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-7-metilquinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[[3-(aminometil)-oxetan-3-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-fluorquinolina-4-amina; N-[[3-amino-oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4-amina; (+)-N-[[3-aminooxetan-3-il]metil]-6-metil-2-[1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinolina-4-amina; (-)-N-[[3-aminooxetan-3-il]metil]-6-cloro-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; 2,2-difluor-N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[6-cloro-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-diamina; N-[6-cloro-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4-amina; N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-6-cloro-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4-amina; N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; 2-[[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-4-il]amino]etanol; trans-4-amino-1-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]pirrolidin-3-ol; (1R,5S,6S)-3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-3-azabicyclo-[3.1.0]hexano-6-amina; trans-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidin-3-ol; 1-[6-metil-2-(1-

oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il)pirrolidin-3-amina; trans-1-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-4-fluorpirrolidin-3-amina; trans-4-amino-1-[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]pirrolidin-3-ol; trans-1-[6-cloro-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]-4-fluor-pirrolidin-3-amina; 2-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-azabicciclo[2.1.1]-hexan-5-amina; 2-(8-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; 2-(7-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina; N-[2-(1-aminociclopropil)etil]-2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(morfolin-2-ilmetil)quinolina-4-amina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-N-metiletano-1,2-diamina; N-(azetidín-2-ilmetil)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(pirrolidin-3-il)quinolina-4-amina; N-[(1-aminociclopropil)-metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina; N-(azetidín-3-il)-6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-4-amina; 6-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-oxa-6-azaespiro-[3.4]octan-8-amina; trans-4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-1,6-naftiridin-4-il]-pirrolidin-3-ol; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]pirrolidin-3-amina; N-(azetidín-3-il)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4-amina; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]azetidín-3-amina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-prolinamida; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N-(trans-4-fluorpirrolidin-3-il)-6-metilquinolina-4-amina; trans-4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]amino]pirrolidin-3-ol; cis-4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino]pirrolidin-3-ol; N-[trans-4-fluor-pirrolidin-3-il]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; 4-[(3-aminopropil)-amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-ol; 2-[[4-[(3-aminopropil)amino]-2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-6-il]-oxi]etanol; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-(2-metoxietoxi)quinolin-4-il]-propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-(piridin-2-iloxi)quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; 3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol; 3-[[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol; 3-[[2-(8-cloro-1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol; 3-[[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]amino]-propano-1,2-diol; 3-[[6-metil-2-(5-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-[7-(morfolin-4-il)-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-[1,1-dioxido-7-[4-(propan-2-il)piperazin-1-il]-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]-6-metilquinolina-4-amina; 3-[[4-(4-aminoquinolin-2-il)-1,1-dioxido-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepin-8-il]-oxi]propan-1-ol; N-[(3-aminooxetan-3-il)-metil]-2-(1,1-di-oxido-8-fenoxi-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N~3~-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-beta-alanina-amida; 3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]butanamida; 3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino]-2-metilpropanamida; N~2~-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-L-alaninaamida; N~2~-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-glicinaamida; N~2~-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-1-ol; (2S)-2-amino-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-1-ol; (2R)-2-amino-3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-1-ol; N-[(2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[(2-amino-5-metil-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)-metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[[4R]-2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-etilquinolina-4-amina; N-[[4S]-2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il]metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; cis-5-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-4,5,6,6a-tetrahidro-3aH-pirrol-3,4-d]-[1,3]oxazol-2-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]glicinamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metilalanina-amida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]alaninaamida; 2-amino-N-[2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]butanoamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-metoxi-2-metilpropanoamida; N~1~-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-4,4,4-trifluor-butano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-beta-alaninaamida; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-N-[[3-(etilamino)oxetan-3-il]metil]-6-metilquinolina-4-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[1-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-il]quinolina-4-amina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-N-etil-N-(oxetan-3-il)etano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-N'-(oxetan-3-il)propano-1,3-diamina; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-N-(oxetan-3-il)pirrolidin-3-amina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-N'-(oxetan-3-il)etano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-N'-(piridin-2-il)etano-1,2-diamina; (4R)-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-4-hidroxi-pirrolidin-2-ona; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-5-oxopirrolidina-3-carboxamida; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(1H-pirazol-3-il)-quinolina-4-amina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piridina-3-carboxami-da; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piperidina-2-carboxamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-

1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-2-(piridin-2-il)acetamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]metanosulfonamida, trifluoracetato; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]pirazina-2-carboxamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-hidroxi-acetamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]piridina-2-carboxamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]azetidina-2-carboxamida; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]-3-fenilurea; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-3-etilurea; N-[6-ciclopropil-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; 4-[(3-aminopropil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-quinolina-6-carbonitrilo; N-[2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etenil-quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etinilquinolin-4-il]-propano-1,3-diamina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; N-[(3-(bencil-amino)oxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; 2-fluor-N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-quinazolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[(3-(aminometil)oxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolina-4-amina; 2,2-difluor-N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[(3-(amino-metil)oxetan-3-il)-metil]-6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolin-4-il]-2-fluorpropano-1,3-diamina; N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; 2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolin-4-il]amino]etanol; 2-(2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolina-4-amina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolina-4-amina; N-1--[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolin-4-il]-2-metil-propano-1,2-diamina; N-[(3-amino-oxetan-3-il)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolina-4-amina; N-[(1-amino-ciclobutil)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolina-4-amina; N-[(3-(amino-metil)oxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinazolina-4-amina; (-)-N-[(3-(amino-metil)oxetan-3-il)-metil]-6-metil-2-[1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinazolina-4-amina; (+)-N-[(3-(amino-metil)oxetan-3-il)metil]-6-metil-2-[1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il]quinazolina-4-amina; N-4--[2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolin-4-il]-2-fluorbutano-1,4-diamina; N-1--[2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolin-4-il]-2-fluor-butano-1,4-diamina; N-[(3-(amino-metil)oxetan-3-il)metil]-2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinazolina-4-amina; trans-4-fluor-1-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinazolin-4-il]pirrolidin-3-amina; N-(azetidin-3-il)-6-metil-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-quinazolina-4-amina; N-(2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]etil)-acetamida; N-[(3-((2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il)amino)-metil)oxetan-3-il]metil]acetamida; N-(3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propil)-acetamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]acetamida; 1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-3-metilpirrolidin-3-amina; N-[(3-amino-oxetan-3-il)metil]-2-(9-metoxi-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-amina; 1,1-dióxido del 4-(4-[[3-(amino-oxetan-3-il)metil]-amino]-6-metilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetra-hidro-1,4-benzotiazepin-7-ol; 3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino]-2-metilpropano-1,2-diol; 4-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino]butano-1,3-diol; N-[6-metil-2-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-6-metil-2-(2-metil-1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-4-amina; N-[(3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-amino]oxetan-3-il)metil]-2,2,2-trifluor-acetamida; N-[3-(aminometil)oxetan-3-il]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]metil]quinolina-4-amina; 2-(amino-metil)-2-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propano-1,3-diol; 4-amino-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidin-2-ona; 2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(metil-sulfinil)etil]quinolina-4-amina; N-{2-[(2-aminoetil)-sulfonil]etil}-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(S-metil-sulfonimidoil)etil]quinolina-4-amina; trans-4-amino-1-[2-(1-imino-1-oxido-1,2,3,5-tetrahidro-4H-1lambda-4-~4-benzotiazepin-4-il)-6-metilquinolin-4-il]-6-metilquinolin-4-il]pirrolidin-3-ol; trans-1-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-4-fluorpirrolidin-3-amina; 1-[2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]pirrolidina-3-carboxamida; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-(metilsulfinil)-quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; 4-[(3-aminopropil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxamida; 1-{4-[(3-aminopropil)amino]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il]etanol; 3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propanonitrilo; 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-[2-(1H-tetrazol-5-il)etil]quinolina-4-amina; N-4--(2-aminoetil)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolina-4,6-diamina; 5-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-2-oxa-5,7-diazaspiro[3.4]octan-6-ona; 3-[[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]amino]-propano-1,2-diol; 3-[[6-cloro-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-

benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il]amino}-propano-1,2-diol; N-[2-(2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[3-(aminometil)oxetan-3-il]-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; N-(trans-4-fluorpirrolidin-3-il)-6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; N-(trans-4-fluorpirrolidin-3-il)-6-metil-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; 1-[6-metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinazolin-4-il]pirrolidin-3-amina; N-(azetidín-3-il)-6-metil-2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; (4R)-4-{2-[2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]-etil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-amina; ácido 3-[2-(1,1-di-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-etilquinolin-4-il]propanoico; 3-[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)-6-metil-quinolin-4-il]propan-1-amina; 2-{{[2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il]oxi}-etanamina; 1,1-dióxido de la 4-[6-metil-4-(pirrolidin-3-iloxi)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina; 1,1-dióxido de la 4-[6-metil-4-(piperidin-4-iloxi)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina; 1,1-dióxido de la 4-(4,6-dimetilquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzo-tiazepina; [2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolin-4-il](piperidin-4-il)metanona; 1,1-dióxido de la 4-[6-metil-4-(1H-pirazol-3-il)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina; 1,1-dióxido de la 4-[6-metil-4-(fenil-sulfonil)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1,4-benzotiazepina; N-(2-aminoetil)-2-(1,1-dioxido-2,3-di-hidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinolina-4-sulfonamida; 4-({[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolina-6-carboxilato de metilo; ácido 4-({[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-quinolina-6-carboxílico; [4-({[3-(aminometil)oxetan-3-il]-metil}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinolin-6-il]metanol; N-{{[3-(aminometil)-oxetan-3-il]metil}-6-(~2~H_3_)metil-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzo-tiazepin-4(5H)-il)quinazolina-4-amina; ácido 4-({[3-(amino-metil)-oxetan-3-il]metil}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-6-carboxílico; ácido 4-({[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil}amino)-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolina-6-carboxílico; [4-({[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil}amino)-2-(1-oxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-6-il]metanol; y [4-({[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil}amino)-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)quinazolin-6-il]-metanol; N-[(1-aminociclopropil)metil]-2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metilquinazolin-4-amina; y 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidro-1,4-benzotiazepin-4(5H)-il)-6-metil-N-(pirrolidin-3-il)quinazolin-4-amina.

13. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
- R¹ es hidrógeno o halógeno;
 - R² y R⁴ son hidrógeno;
 - R³ es hidrógeno o halógeno;
 - R⁵ es hidrógeno o halógeno;
 - R⁶ es hidrógeno, halógeno, hidroxil, alcoxi C₁₋₆ o carboxil;
 - R⁷ es hidrógeno, halógeno, alcoxi C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)amino-carbonilo, di(alquil C₁₋₆)-aminocarbonilo o (alquil C₁₋₆)-sulfonilo;
 - R⁸ es hidrógeno o halógeno;
 - R⁹ es hidrógeno u =O;
 - R¹⁰ es hidrógeno u =O, con la condición de que R⁹ y R¹⁰ no sean =O simultáneamente;
 - A es -C-R¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, trifluormetil, trifluormetoxil, piridiniloxil, difluormetoxil o (alquil C₁₋₆)sulfonilo;
 - X es -CH₂-, -O-, -NH-, -CF₂-, -C(CH₃)(OH)-, C=O o -C(=N-alcoxi C₁₋₆)-;
 - Y es -CH- o nitrógeno;
 - Q es hidrógeno; halógeno; alquilo C₁₋₆, sustituido una o dos veces por hidroxil con la condición de que los dos sustituyentes hidroxil no estén unidos al mismo carbono; amino-(CH₂)₂₋₆aminosulfonilo; 2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-il-etilo; o NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxil(CH₂)₂₋₆ y el otro es guanidino(CH₂)₂₋₆; 3-aminometil-1,1-dioxidotietan-3-ilmetilo; 3-amino-1,1-dioxido-tietan-3-ilmetilo; 3-(aminometil)tietan-3-ilmetilo; amino-(CH₂)₂₋₆-O-(CH₂)₂₋₆; amino(CH₂)₂₋₁₀; amino(CH₂)₁₋₆carbonilo; amino(CH₂)₁₋₆difluormetil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₁₋₆oxetanil(CH₂)₁₋₆; amino(CH₂)₂₋₆sulfonil(CH₂)₂₋₆; 3-aminociclohexilo; 4-amino-ciclohexilo; 2-amino-4,5-dihidro-oxazol-5-il(CH₂)₁₋₆; amino-oxetanil(CH₂)₁₋₆; (alquil C₁₋₆)amino(CH₂)₂₋₆; (alquil C₁₋₆)-aminocarbonilo; di(alquil C₁₋₆)-amino(CH₂)₂₋₆; hidroxil(CH₂)₂₋₆; piperazinil(CH₂)₂₋₆; pirrolidin-3-ilo;



- o $\begin{array}{c} R^{14} \\ | \\ -C_{1-6} \text{ alquilo} - C - R^{15} \\ | \\ R^{16} \end{array}$, en el que R¹⁴ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o hidroxil(CH₂)₁₋₆; R¹⁵ es hidroxil, hidroxil(CH₂)₁₋₆ o amino; y R¹⁶ es alquilo C₁₋₆, hidroxil(CH₂)₁₋₆ o amino(CH₂)₁₋₆;
- R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, piperazinilo o diazepanilo; que puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por un resto elegido entre alquilo C₁₋₆, amino o hidroxil.

14. Un compuesto según la reivindicación 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:
- R¹ es hidrógeno o cloro;
 - R² y R⁴ son hidrógeno;
 - R³ es hidrógeno o cloro;

R⁵ es hidrógeno o flúor;

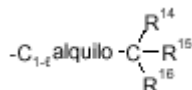
R⁶ es hidrógeno, flúor, hidroxilo, metoxi, etoxi o carboxi;

R⁷ es hidrógeno, flúor, bromo, metoxi, dimetilaminocarbonilo, metilsulfonilo o etilsulfonilo;

R⁸ es hidrógeno o cloro.

5 A es CR¹¹, en el que R¹¹ es hidrógeno, flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi, trifluorometilo, trifluorometoxi, piridinilo, difluorometoxi o metilsulfonilo;

Q es hidrógeno; cloro; hidroximetilo; hidroximetil(hidroxilo)-etilo; aminoetilaminosulfonilo; 2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-4-iletilo; o NR¹²R¹³, en el que uno de R¹² y R¹³ es hidrógeno, metilo o hidroxietilo y el otro es aminobutilo; 3-aminociclohexilo; 4-aminociclohexilo; 2-amino-4,5-dihidro-oxazol-5-iletilo; 3-amino-1,1-dioxidotietan-3-iletilo; 10 aminoetoxietilo; aminoetilo; aminoetilsulfoniletilo; aminometilcarbonilo; aminometildifluorometilmetilo; 3-aminometil-1,1-di-oxidotietan-3-iletilo; 3-(aminometil)tietan-3-iletilo; aminometiloxetanilmetilo; aminooxetanilmetilo; aminopropilo; di-metilaminoetilo; etilaminocarbonilo; guanidinoetilo; hidroxilo-etilo; hidroxipropilo; metilaminoetilo; piperazin-1-iletilo; pirrolidin-3-ilo;



15 o en el que R¹⁴ es hidrógeno, metilo o hidroximetilo; R¹⁵ es hidroxilo, hidroximetilo o amino; y R¹⁶ es metilo, hidroximetilo o aminometilo;

R¹² y R¹³, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, pueden formar un anillo pirrolidinilo, piperazinilo o diazepanilo; que puede estar sin sustituir o sustituido una o dos veces por un resto elegido entre metilo, amino e hidroxilo.

20 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 13 ó 14 ó una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, elegido entre:

N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[2-(2-aminoetoxi)etil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolina-4-amina; N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]-N'-metiletano-1,2-diamina; 1-amino-3-[[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propan-2-ol; 3-[[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propano-1,2-diol; 3-[[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]amino]propano-1-ol; 2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-N-[2-(piperazin-1-il)etil]quinolina-4-amina; N-1-[[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]propano-1,2-diamina; cis-N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]ciclohexano-1,4-diamina; 2-(9,9-difluor-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]-anulen-6-il)-6-metil-N-(pirrolidin-3-il)quinolina-4-amina; 2,2'-[[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]imino]dietanol; N-1-[[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinolin-4-il]-2-metilpropano-1,2-diamina; 5,5-difluor-2-[6-metil-4-(4-metilpiperazin-1-il)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-2-benzazepina; 1-[2-(9,9-difluor-6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzo[7]-anulen-6-il)-6-metilquinolin-4-il]-3-etilurea; N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolina-4-amina; 5,5-difluor-2-[6-metil-4-(piperazin-1-il)quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina; 2-[4-(1,4-diazepan-1-il)-6-metilquinolin-2-il]-5,5-difluor-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina; N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]-N-metiletano-1,2-di-amina; 1-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidin-3-amina; 2-[[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinolin-4-il]amino]etanol; N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]ciclohexano-1,3-diamina; N'-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]-N,N-dimetiletano-1,2-diamina; N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinolin-4-il]propano-1,3-diamina; N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]butano-1,4-diamina; trans-4-amino-1-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]pirrolidin-3-ol; N-[[3-(aminometil)-1,1-dioxidotietan-3-il]metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinolina-4-amina; N-[2-[(2-aminoetil)sulfonil]-etil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinolina-4-amina; N-[[3-(aminometil)tietan-3-il]-metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinazolina-4-amina; N-[[3-(aminometil)oxetan-3-il]metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinazolina-4-amina; 2-(aminometil)-2-([2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinazolin-4-il]amino)metil]propano-1,3-diol; 2-(4-[[3-(aminooxetan-3-il)-metil]amino]-6-metilquinazolin-2-il)-5-metil-2,3,4,5-tetra-hidro-1H-2-benzazepin-5-ol; N-[[3-(amino-oxetan-3-il)metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinazolina-4-amina; N-[[3-(amino-1,1-dioxidotietan-3-il)-metil]-2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinazolina-4-amina; N-[2-(5,5-difluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinazolin-4-il]-2,2-difluorpropano-1,3-diamina; N-[2-(7-bromo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-cloro-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; 2-[4-[(2-aminoetil)amino]quinolin-2-il]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-8-ol; N-[6-metil-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(8-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metil-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[6-cloro-2-(1,3,4,5-tetra-hidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[6-cloro-2-(9-fluor-1,3,4,5-tetra-hidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(8-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; 1-amino-3-[[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]amino]propan-2-ol, trifluoracetato; N-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benz-azepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[6-bromo-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[6-metoxi-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benza-zepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(6-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-

il]etano-1,2-diamina; N-[2-(7-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-metilquinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-
 metil-N'-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(7-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-
 2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(7-fluor-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-
 5 il]etano-1,2-diamina; N-[2-(8-metoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[6-(di-
 fluormetoxi)-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-
 2-benzazepin-2-il)-6-(trifluorometil)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[8-cloro-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-
 il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[6-fluor-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-di-
 10 amina; N,N-dimetil-N'-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(1,3,4,5-tetra-
 hidro-2H-2-benzazepin-2-il)-6-(trifluormetoxi)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[6-(metilsulfonil)-2-(1,3,4,5-tetra-
 hidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; ácido 2-{4-[(2-aminoetil)amino]quinolin-2-il}-2,3,4,5-tetra-
 hidro-1H-2-benzazepina-8-carboxílico; 2-(4-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina; N-[5-cloro-2-
 (1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-{2-[7-(metilsulfonil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-
 2-benzazepin-2-il]quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-[7-(etilsulfonil)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]-
 15 quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-(8-etoxi-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina;
 N-[6-(piridin-2-iloxi)-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; 2-{4-[(2-aminoetil)-
 amino]-6-cloro-quinolin-2-il}-N,N-dimetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina-7-carboxamida; 2-{4-[(2-aminoetil)ami-
 no]-quinolin-2-il}-7-bromo-1,2,4,5-tetrahidro-3H-2-benzazepin-3-ona; 1-(2-{[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-
 il)quinolin-4-il]amino}etil)guanidina, trifluoracetato; N-[(2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)metil]-2-(1,3,4,5-tetra-
 20 hidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolina-4-amina, trifluoracetato; N-[(2-amino-4,5-dihidro-1,3-oxazol-5-il)-metil]-6-cloro-2-
 (1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolina-4-amina; N-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-
 il]glicinamida; 3-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]propan-1-amina; [2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-
 benzazepin-2-il)quinolin-4-il]metanol; 2-(6-cloroquinolin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepina; 3-[6-cloro-2-
 (1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il)quinolin-4-il]propano-1,2-diol; (4S)-4-{2-[2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benza-
 25 zepin-2-il)quinolin-4-il]etil}-4,5-dihidro-1,3-oxazol-2-amina; N-(2-aminoetil)-2-(1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-
 il)quinolina-4-sulfonamida, trifluoracetato; 4-{4-[(2-aminoetil)amino]-6-metilquinolin-2-il}-1,3,4,5-tetrahidro-2H-1,4-
 benzodiazepin-2-ona; N-[6-metil-2-(1,2,3,5-tetrahidro-4H-1,4-benzodiazepin-4-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[2-
 (2,3-dihidro-1,4-benzoxazepin-4(5H)-il)quinolin-4-il]etano-1,2-diamina; N-[(3-aminooxetan-3-il)metil]-2-[(5E)-5-(meto-
 xi-imino)-1,3,4,5-tetrahidro-2H-2-benzazepin-2-il]-6-metil-quinolina-4-amina y 2-(4-{[(3-aminooxetan-3-il)metil]amino}-
 30 6-metilquinazolin-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-2-benzazepin-5-ona.

16. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 para uso como una sustancia terapéuti-
 camente activa.

35 17. Una composición farmacéutica que contiene a compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a
 15 y un vehículo terapéuticamente inerte.

18. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 15 para uso en el tratamiento o profilaxis de
 la infección del virus sincicial respiratorio.