

NUEVOS DERIVADOS DE ALCOXIAMINO PARA TRATAR DOLOR Y ESTADOS RELACIONADOS CON DOLOR

CAMPO DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que muestran una gran afinidad y actividad hacia la subunidad $\alpha 2\delta$ de canales de calcio activados por voltaje (VGCC), especialmente la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 de canales de calcio activados por voltaje o actividad doble hacia la subunidad $\alpha 2\delta$ de canales de calcio activados por voltaje (VGCC), especialmente la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 de canales de calcio activados por voltaje, 10 y el transportador de noradrenalina (NET). La invención también se refiere al procedimiento para la preparación de dichos compuestos así como a composiciones que los comprenden, y a su uso como medicamentos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- 15 La gestión adecuada del dolor representa un desafío importante, ya que los tratamientos actualmente disponibles proporcionan en muchos casos sólo mejoras modestas, dejando a muchos pacientes sin alivio (Turk, D.C., Wilson, H.D., Cahana, A.; **2011**; *Lancet*; 377; 2226-2235). El dolor afecta a una gran parte de la población con una prevalencia estimada del 20% y su incidencia, particularmente en el caso de dolor 20 crónico, está aumentando debido al envejecimiento de la población. Adicionalmente, el dolor está claramente correlacionado con comorbilidades, tales como depresión, ansiedad e insomnio, lo que conduce a importantes pérdidas de productividad y carga socioeconómica (Goldberg, D.S., McGee, S.J.; **2011**; *BMC Public Health*; 11; 770). Las terapias contra el dolor existentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos 25 (AINE), agonistas de opioides, bloqueantes de canales de calcio y antidepresivos, pero no llegan a ser óptimos con respecto a su razón de seguridad. Todos ellos muestran eficacia limitada y una gama de efectos secundarios que descartan su uso, especialmente en entornos crónicos.
- 30 Se requieren canales de calcio activados por voltaje (VGCC) para muchas funciones clave en el organismo. Se han descrito diferentes subtipos de canales de calcio activados por voltaje (Zamponi *et al.*; *Pharmacol. Rev.*; 2015; 67; 821-870). Los VGCC se ensamblan a través de interacciones de diferentes subunidades, concretamente $\alpha 1$ ($Ca_v\alpha 1$), β ($Ca_v\beta$) $\alpha 2\delta$ ($Ca_v\alpha 2\delta$) y γ ($Ca_v\gamma$). Las subunidades $\alpha 1$ son las unidades 35 formadoras de poro clave del complejo de canal, siendo responsables de la conducción de Ca^{2+} y la generación de flujo de entrada de Ca^{2+} . Las subunidades

$\alpha 2\delta$, β y γ son auxiliares, aunque son muy importantes para la regulación del canal ya que aumentan la expresión de las subunidades $\alpha 1$ en la membrana plasmática así como modulan su función dando como resultado diversidad funcional en diferentes tipos de células. Basándose en sus propiedades fisiológicas y farmacológicas, los VGCC pueden subdividirse en tipo T activado por bajo voltaje ($\text{Ca}_v3.1$, $\text{Ca}_v3.2$ y $\text{Ca}_v3.3$) y tipo L activado por alto voltaje ($\text{Ca}_v1.1$ a $\text{Ca}_v1.4$), tipos N- ($\text{Ca}_v2.2$), P/Q- ($\text{Ca}_v2.1$) y R- ($\text{Ca}_v2.3$), dependiendo de las subunidades $\text{Ca}_v\alpha$ que forman el canal. Todas estas cinco subclases se encuentran en los sistemas nerviosos central y periférico. La regulación del calcio intracelular a través de la activación de estos VGCC desempeña papeles obligatorios en: 1) liberación de neurotransmisores, 2) despolarización e hiperpolarización de la membrana, 3) activación e inactivación de enzimas y 4) regulación génica (Perret y Luo; *Neurotherapeutics*; 2009; 6; 679-692; Zamponi *et al.*, 2015; Neumaier *et al.*; *Prog. Neurobiol.*; 2015; 129; 1-36). Un gran conjunto de datos ha indicado claramente que los VGCC están implicados en la mediación de diversos estados patológicos incluyendo procesamiento del dolor. Se han desarrollado fármacos que interaccionan con los diferentes subtipos y subunidades de canales de calcio. Los agentes terapéuticos actuales incluyen fármacos que seleccionan como diana los canales de calcio $\text{Ca}_v1.2$ de tipo L, particularmente 1,4-dihidropiridinas, que se usan ampliamente en el tratamiento de hipertensión. Los canales de tipo T (Ca_v3) son la diana de ethosuximida, ampliamente usada en epilepsia de ausencia. La ziconotida, un bloqueante peptídico de los canales de calcio de tipo N ($\text{Ca}_v2.2$), se ha aprobado como tratamiento de dolor incoercible.

Las subfamilias Ca_v1 y Ca_v2 contienen una subunidad $\alpha 2\delta$ auxiliar que es el agente terapéutico de los fármacos gabapentinoides valiosos en determinadas epilepsias y dolor neuropático crónico (Perret y Luo, 2009; Vink y Alewood; *British J. Pharmacol.*; 2012; 167; 970-989). Hasta la fecha, hay cuatro subunidades $\alpha 2\delta$ conocidas, cada una codificada por un gen único y que presentan todas variantes de corte y empalme. Cada proteína $\alpha 2\delta$ está codificada por un único ARN mensajero y se escinde postraduccionalmente y luego se une mediante enlaces disulfuro. Se han clonado ahora cuatro genes que codifican para las subunidades $\alpha 2\delta$. La $\alpha 2\delta-1$ se clonó inicialmente a partir de músculo esquelético y muestra una distribución bastante ubicua. Las subunidades $\alpha 2\delta-2$ y $\alpha 2\delta-3$ se clonaron posteriormente a partir del cerebro. La subunidad más recientemente identificada, la $\alpha 2\delta-4$, es en gran medida no neuronal. La secuencia de la proteína $\alpha 2\delta-4$ humana comparte el 30, el 32 y el 61% de identidad con las subunidades $\alpha 2\delta-1$, $\alpha 2\delta-2$ y $\alpha 2\delta-3$ humanas, respectivamente.

La estructura génica de todas las subunidades $\alpha 2\delta$ es similar. Todas las subunidades $\alpha 2\delta$ muestran varias variantes de corte y empalme (Davies *et al.*; Trends Pharmacol. Sci.; 2007; 28; 220-228; Dolphin, A.C.; Nat. Rev. Neurosci.; 2012; 13; 542-555; Dolphin, A.C.; Biochim. Biophys. Acta; 2013; 1828; 1541-1549).

5

La subunidad $Ca_v\alpha 2\delta-1$ puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de dolor neuropático (Perret y Luo, 2009; Vink y Alewood, 2012). Los datos bioquímicos han indicado una regulación por incremento de la subunidad $Ca_v\alpha 2\delta-1$ significativa, pero no de $Ca_v\alpha 2\delta-2$, en el asta dorsal espinal y DRG (ganglios de la raíz dorsal) tras
 10 lesión nerviosa que se correlaciona con el desarrollo de dolor neuropático. Además, el bloqueo del transporte axónico de la subunidad $Ca_v\alpha 2\delta-1$ inducido por lesión a los terminales presinápticos centrales disminuye la alodinia táctil en animales con lesión nerviosa, lo que sugiere que una elevación de la subunidad $Ca_v\alpha 2\delta-1$ de DRG contribuye a la alodinia neuropática.

15

La subunidad $Ca_v\alpha 2\delta-1$ (y la $Ca_v\alpha 2\delta-2$, pero no las subunidades $Ca_v\alpha 2\delta-3$ y $Ca_v\alpha 2\delta-4$) es el sitio de unión para gabapentina, que tiene propiedades antialodínicas/hiperalgésicas en pacientes y modelos animales. Debido a que la expresión de $Ca_v\alpha 2\delta-1$ inducida por lesión se correlaciona con dolor neuropático,
 20 desarrollo y mantenimiento, y se sabe que diversos canales de calcio contribuyen a la neurotransmisión sináptica espinal y la excitabilidad de neuronas de DRG, la regulación por incremento de la subunidad $Ca_v\alpha 2\delta-1$ inducida por lesión puede contribuir al inicio y mantenimiento del dolor neuropático alterando las propiedades y/o la distribución de los VGCC en la subpoblación de neuronas de DRG y sus terminales
 25 centrales, modulando así la excitabilidad y/o neuroplasticidad sináptica en el asta dorsal. Oligonucleótidos antisentido intratecales contra la subunidad $Ca_v\alpha 2\delta-1$ pueden bloquear la regulación por incremento de $Ca_v\alpha 2\delta-1$ inducida por lesión nerviosa y prevenir el comienzo de la alodinia y reservar la alodinia establecida.

30

Tal como se mencionó anteriormente, las subunidades $\alpha 2\delta$ de VGCC forman el sitio de unión para gabapentina y pregabalina que son derivados estructurales del neurotransmisor inhibitor GABA, aunque no se unen a receptores GABAA, GABAB o de benzodiazepina, ni alteran la regulación de GABA en preparaciones de cerebro animal. La unión de gabapentina y pregabalina a la subunidad $Ca_v\alpha 2\delta-1$ da como
 35 resultado una reducción en la liberación dependiente de calcio de múltiples neurotransmisores, conduciendo a eficacia y tolerabilidad para la gestión del dolor

neuropático. Los gabapentinoides pueden reducir también la excitabilidad inhibiendo la sinaptogénesis (Perret y Luo, 2009; Vink y Alewood, 2012, Zamponi *et al.*, 2015).

Por tanto, la presente invención se refiere a compuestos con efecto inhibitor hacia las subunidades $\alpha 2\delta$ de canales de calcio activados por voltaje, preferiblemente hacia la subunidad $\alpha 2\delta-1$ de canales de calcio activados por voltaje.

También se sabe que la noradrenalina (NA), también denominada norepinefrina, funciona en el cuerpo y cerebro humanos como hormona y neurotransmisor. La noradrenalina ejerce muchos efectos y median en varias funciones en organismos vivos. Los efectos de la noradrenalina están mediados por dos superfamilias distintas de receptores, denominadas receptores adrenérgicos alfa y beta. Se dividen adicionalmente en subgrupos que presentan papeles específicos en la modulación del comportamiento y la cognición de animales. La liberación del neurotransmisor noradrenalina por todo el cerebro de mamíferos es importante para modular la atención, el estado de vigilia y la cognición durante muchos comportamientos (Mason, S.T.; Prog. Neurobiol.; 1981; 16; 263-303).

El transportador de noradrenalina (NET, SLC6A2) es un transportador de monoamina expresado mayoritariamente en los sistemas nerviosos central y periférico. El NET recicla principalmente NA, pero también serotonina y dopamina, desde los espacios sinápticos al interior de las neuronas presinápticas. El NET es una diana de fármacos que tratan una variedad de trastornos del comportamiento y el estado de ánimo, tales como depresión, ansiedad y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Muchos de estos fármacos inhiben la captación de NA en las células presinápticas a través de NET. Estos fármacos aumentan por tanto la disponibilidad de NA para su unión a receptores posinápticos que regulan la neurotransmisión adrenérgica. Los inhibidores de NET pueden ser específicos. Por ejemplo, el fármaco contra el TDAH atomoxetina es un inhibidor de la recaptación de NA (NRI) que es altamente selectivo para NET. La reboxetina fue el primer NRI de una nueva clase de antidepresivos (Kasper *et al.*; Expert Opin. Pharmacother.; 2000; 1; 771-782). Algunos inhibidores de NET también se unen a múltiples dianas, aumentando su eficacia así como su posible población de pacientes.

Las fibras noradrenérgicas descendentes, endógenas imponen un control analgésico sobre circuitos aferentes espinales que median en la transmisión de señales de dolor (Ossipov *et al.*; J. Clin. Invest.; 2010; 120; 3779-3787). Se han notificado alteraciones

en múltiples aspectos del procesamiento del dolor noradrenérgico, especialmente en estados de dolor neuropático (Ossipov *et al.*, 2010; Wang *et al.*; J. Pain; 2013; 14; 845-853). Numerosos estudios han demostrado que la activación de receptores α_2 -adrenérgicos espinales ejerce un fuerte efecto antinociceptivo. Clonidina espinal bloqueó el dolor térmico e inducido por capsaicina en voluntarios humanos sanos (Ossipov *et al.*, 2010). Se han usado inhibidores de la recaptación noradrenérgica para el tratamiento del dolor crónico durante décadas: lo más notablemente los antidepresivos tricíclicos, amitriptilina y nortriptilina. Una vez liberada de la neurona presináptica, la NA tiene normalmente un efecto de corta duración, ya que gran parte del mismo se transporta rápidamente de nuevo al terminal nervioso. En el bloqueo de la recaptación de NA de nuevo a las neuronas presinápticas, permanece más neurotransmisor durante un periodo de tiempo más prolongado y está por tanto disponible para su interacción con receptores α_2 -adrenérgicos (AR) pre y posinápticos. Los antidepresivos tricíclicos y otros inhibidores de la recaptación de NA potencian el efecto antinociceptivo de los opioides aumentando la disponibilidad de NA espinal. El subtipo α_2A -AR es necesario para la analgesia adrenérgica espinal y la sinergia con opioides para la mayoría de las combinaciones de agonistas en tanto animales como seres humanos (Chabot-Doré *et al.*; Neuropharmacology; 2015; 99; 285-300). Se ha mostrado una regulación por incremento selectiva de NET espinal en un modelo de rata de dolor neuropático con regulación por disminución simultánea de transportadores de serotonina (Fairbanks *et al.*; Pharmacol. Ther.; 2009; 123; 224-238). Inhibidores de la recaptación de NA tales como nisoxetina, nortriptilina y maprotilina e inhibidores dobles de la recaptación de noradrenalina y serotonina tales como imipramina y milnaciprán producen potentes efectos antinociceptivos en el modelo de formalina de dolor tónico. Se previno el dolor neuropático resultante de la lesión por constricción crónica del nervio ciático mediante el inhibidor de la captación doble, venlafaxina. En el modelo de ligación de nervios espinales, amitriptilina, un bloqueante de la recaptación de serotonina y noradrenalina no selectivo, el inhibidor de la recaptación de noradrenalina preferente, desipramina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina selectivos, milnaciprán y duloxetina, producen una disminución de la sensibilidad al dolor mientras que el inhibidor de la recaptación de serotonina selectivo, fluoxetina, es ineficaz (Mochizucki, D.; Psychopharmacol.; 2004; supl. 1; S15-S19; Hartrick, C.T.; Expert Opin. Investig. Drugs; 2012; 21; 1827-1834). Están desarrollándose varios agentes de investigación no selectivos centrados en mecanismos noradrenérgicos con el potencial de interacción aditiva o incluso sinérgica entre múltiples mecanismos de acción (Hartrick, 2012).

La polifarmacología es un fenómeno en el que un fármaco se une a múltiples dianas en vez de a una sola con afinidad significativa. El efecto de la polifarmacología sobre la terapia puede ser positivo (terapia eficaz) y/o negativo (efectos secundarios). Los efectos positivos y/o negativos pueden estar provocados por la unión a los mismos o diferentes subconjuntos de dianas; la unión a algunas dianas puede no tener efecto. Los fármacos de múltiples componentes o fármacos de direccionamiento múltiple pueden superar la toxicidad y otros efectos secundarios asociados con dosis altas de fármacos individuales contrarrestando la compensación biológica, lo que permite una dosificación reducida de cada compuesto o el acceso a mecanismos de múltiples dianas específicos de contexto. Debido a que los mecanismos de múltiples dianas requieren que sus dianas estén disponibles para una acción coordinada, se esperaría que se produjeran sinergias en una gama más estrecha de fenotipos celulares dada la expresión diferencial de las dianas del fármaco de lo que se esperaría con las actividades de agentes individuales. De hecho, se ha demostrado experimentalmente que combinaciones de fármacos sinérgicos son generalmente más específicas para contextos celulares particulares de lo que son las actividades de agentes individuales, tal selectividad se logra a través de expresión diferencias de las dianas de los fármacos en tipos de células asociados con efectos terapéuticos, pero no tóxicos (Lehar *et al.*; Nat. Biotechnol.; 2009; 27; 659-666).

En el caso de dolor crónico, que es una enfermedad multifactorial, los fármacos de direccionamiento múltiple pueden producir una intervención farmacológica concertada de múltiples dianas y rutas de señalización que dirigen el dolor. Debido a que realmente hacen uso de la complejidad biológica, los enfoques de direccionamiento múltiple (o fármacos de múltiples componentes) están entre las posibilidades más prometedoras para el tratamiento de enfermedades multifactoriales tales como dolor (Gilron *et al.*; Lancet Neurol.; 2013; 12(11); 1084-1095). De hecho, se ha descrito una interacción sinérgica positiva para varios compuestos, incluyendo analgésicos (Schröder *et al.*; J. Pharmacol. Exp. Ther.; 2011; 337; 312-320; Zhang *et al.*; Cell Death Dis.; 2014; 5; e1138; Gilron *et al.*, 2013).

Dadas las diferencias significativas en la farmacocinética, los metabolismos y la biodisponibilidad, la reformulación de combinaciones de fármacos (fármacos de múltiples componentes) supone un desafío. Además, dos fármacos que son generalmente seguros cuando se dosifican individualmente no puede suponerse que sean seguros en combinación. Además de la posibilidad de interacciones fármaco-

fármaco adversas, si la teoría de farmacología en red indica que un efecto sobre el fenotipo puede derivarse de la incidencia sobre múltiples dianas, entonces esa perturbación fenotípica combinada puede ser eficaz o perjudicial. El principal desafío para ambas estrategias de combinación de fármacos es el requisito regulatorio de que se muestre que cada fármaco individual es seguro como agente individual y en combinación (Hopkins, A.L.; Nat. Chem. Biol.; 2008; 4; 682-690).

Una estrategia alternativa para la terapia de múltiples dianas es diseñar un único compuesto con polifarmacología selectiva (fármaco de direccionamiento múltiple). Se ha mostrado que muchos fármacos aprobados actúan sobre múltiples dianas. La dosificación con un único compuesto puede tener ventajas con respecto a una combinación de fármacos en cuanto a biodistribución y farmacocinética equitativas. De hecho, los valores mínimos en la exposición a fármacos debidos a una farmacocinética incompatible entre componentes de una terapia de combinación pueden crear una ventana de oportunidad de dosis baja en donde una presión de selección reducida puede conducir a resistencia farmacológica. En cuanto al registro de fármacos, la aprobación de un único compuesto que actúa sobre múltiples dianas se enfrenta a barreras regulatorias significativamente menores que la aprobación de una combinación de nuevos fármacos (Hopkins, 2008).

Por tanto, en una realización preferida, los compuestos de la presente invención que tienen afinidad por las subunidades $\alpha 2\delta$ de canales de calcio activados por voltaje, preferiblemente hacia la subunidad $\alpha 2\delta-1$ de canales de calcio activados por voltaje, tienen adicionalmente efectos inhibidores hacia el transportador de noradrenalina (NET) y son, por tanto, más eficaces para tratar dolor crónico.

Hay dos interacciones potencialmente importantes entre la inhibición de NET y la subunidad $\alpha 2\delta-1$: 1) sinergismo en la analgesia, reduciendo por tanto el riesgo de efectos secundarios específicos; y 2) inhibición de comorbilidades afectivas relacionadas con dolor tales como ansiedad y/o comportamientos de tipo depresivo (Nicolson *et al.*; Harv. Rev. Psychiatry; 2009; 17; 407-420).

1) La investigación preclínica ha demostrado que los gabapentinoides atenuaban los comportamientos relacionados con dolor a través de la activación supraespinal del sistema noradrenérgico descendente (Tanabe *et al.*; J. Neurosci. Res.; 2008; Hayashida, K.; Eur. J. Pharmacol.; 2008; 598; 21-26). En consecuencia, la analgesia relacionada con $\alpha 2\delta-1$ mediada por la

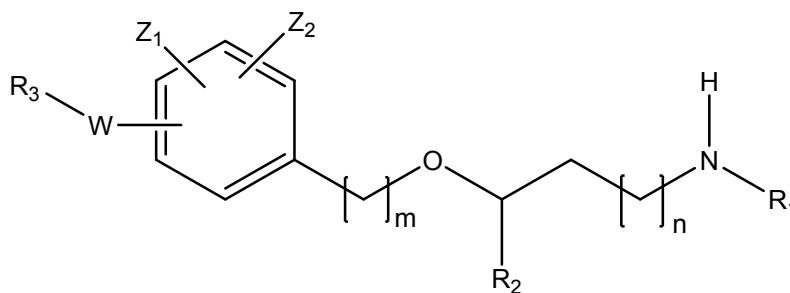
activación inducida por NA de receptores α_2 -adrenérgicos espinales puede potenciarse mediante la inhibición del NET. Existen algunas pruebas procedentes de estudios de combinación en modelos preclínicos de dolor neuropático. La duloxetina oral con gabapentina era aditiva para reducir la hipersensibilidad inducida por lesión nerviosa en ratas (Hayashida; 2008). La combinación de los fármacos gabapentina y nortriptilina era sinérgica en ratones sometidos a dolor orofacial y a modelo de lesión nerviosa periférica (Miranda, H.F. *et al.*; J. Orof. Pain; 2013; 27; 361-366; Pharmacology; 2015; 95; 59-64).

2) Se ha mostrado que la modulación farmacológica del NET y la subunidad $\alpha_{2\delta-1}$ produce efectos antidepresivos y antiansiedad respectivamente (Frampton, J.E.; CNS Drugs; 2014; 28; 835-854; Hajós, M. *et al.*; CNS Drug Rev.; 2004; 10; 23-44). En consecuencia, un fármaco doble que inhiba el NET y la subunidad $\alpha_{2\delta-1}$ de VGCC también puede estabilizar alteraciones del estado del ánimo relacionadas con dolor actuando directamente sobre tanto el dolor físico como las posibles alteraciones del estado de ánimo.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención da a conocer compuestos novedosos con gran afinidad por la subunidad $\alpha_{2\delta}$ de canales de calcio activados por voltaje, más específicamente por la subunidad $\alpha_{2\delta-1}$, y que en realizaciones preferidas tienen también efecto inhibitor hacia el transportador de noradrenalina (NET), dando como resultado por tanto una actividad doble para tratar dolor y trastornos relacionados con dolor.

El principal objeto de la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general (I):



(I)

en la que:

R₁ es un radical haloalquilo C₁₋₆ o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado;

- 5 **R₂** es un arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un radical alcoxilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un radical haloalcoxilo C₁₋₆, un radical haloalquilo C₁₋₆ o un radical hidroxilo; o heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

n y **m** son independientemente 0 ó 1;

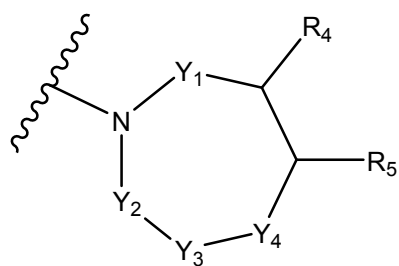
- 10 **Z₁** y **Z₂** se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un átomo de halógeno; un radical alcoxilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un radical cicloalquilo C₃₋₆; un radical haloalquilo C₁₋₆; y un radical haloalcoxilo C₁₋₆;

-W-R₃ está en posición meta o para;

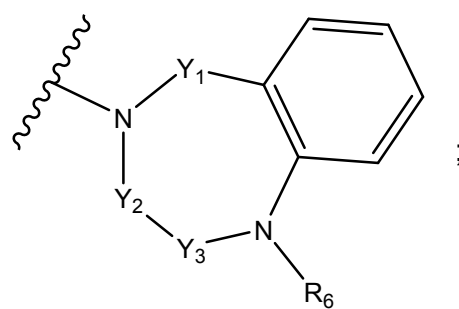
- 15 **W** es -(CH₂)_p-; -C(O)-; o un enlace;

p es 1 ó 2;

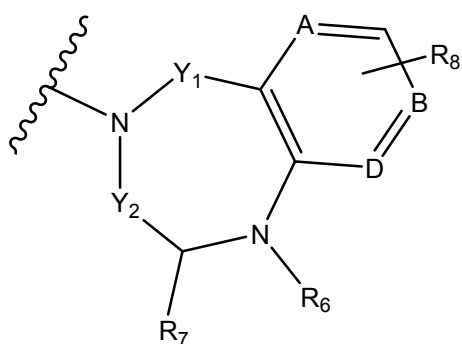
R₃ representa uno de los siguientes restos:



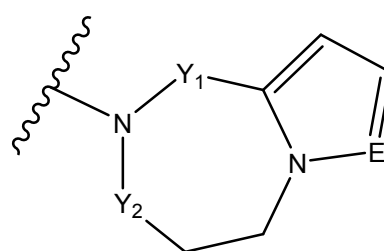
(IA)



(IB)

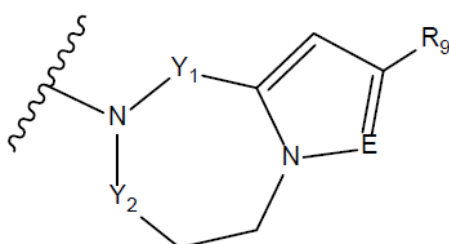


(IC)



(ID)

o



(IE)

5

en los que

Y_1 e Y_2 son independientemente $-CH_2-$ o $-C(O)-$;

Y_3 es $-CHR_7-$ o $-C(O)-$;

Y_4 es -CH- o -N- R_6 ;

R_4 y R_5 son independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado o un radical $-(CH_2)_q-NRR'$ radical en donde q es 0 ó 1 y R y R' representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_{1-6}

5 ramificado o no ramificado;

uno o dos de **A**, **B** y **D** representan -N- y los otros son -CH-;

E representa -N- o -CH-;

R_6 es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado; o un radical $-C(O)-CH_2-NR_{6a}R_{6b}$ en donde R_{6a} y R_{6b} representan independientemente un

10 átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado;

R_7 es un átomo de hidrógeno;

o alternativamente, R_6 y R_7 pueden formar un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros;

R_8 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado; un

15 átomo de halógeno; un radical alcoxilo C_{1-6} ramificado o no ramificado; un radical hidroxilo; un radical haloalquilo C_{1-6} ; o un radical $-NR_{8a}R_{8b}$ en donde R_{8a} y R_{8b} son independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado;

R_9 es un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado; o un radical alcoxilo C_{1-6}

20 ramificado o no ramificado;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, profármaco o solvato de los mismos.

También son un objeto de la invención diferentes procedimientos para la preparación

25 de compuestos de fórmula (I).

Otro objeto de la invención se refiere al uso de tales compuestos de fórmula general (I) para el tratamiento y/o la profilaxis de los trastornos mediados por la subunidad $\alpha 2\delta-1$ y más preferiblemente para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos mediados por

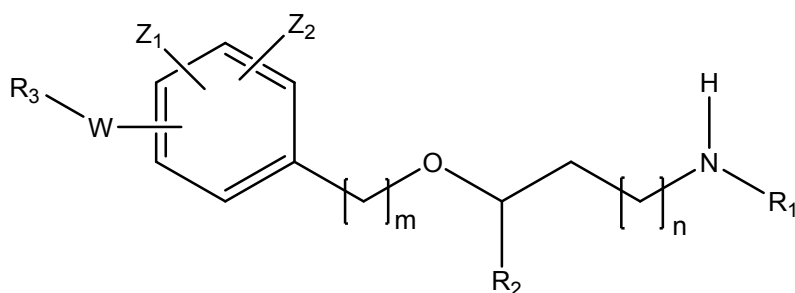
30 la subunidad $\alpha 2\delta-1$ de canales de calcio activados por voltaje y/o el transportador de noradrenalina (NET). Los compuestos de la presente invención son particularmente

adecuados para el tratamiento de dolor, especialmente dolor neuropático, y estados derivados de dolor o relacionados con dolor.

También son un objeto de la invención composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de fórmula general (I) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas según la invención pueden adaptarse con el fin de que se administren por cualquier vía de administración, ya sea por vía oral o parenteral, tal como pulmonar, nasal, rectal y/o intravenosa. Por tanto, la formulación según la invención puede adaptarse para aplicación tópica o sistémica, particularmente para aplicación dérmica, subcutánea, intramuscular, intraarticular, intraperitoneal, pulmonar, bucal, sublingual, nasal, percutánea, vaginal, oral o parenteral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere en primer lugar a compuestos de fórmula general (I)



(I)

en la que:

R₁ es un radical haloalquilo C₁₋₆ o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado;

R₂ es un arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un radical alcoxilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un radical haloalcoxilo C₁₋₆, un radical haloalquilo C₁₋₆ o un radical hidroxilo; o un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

n y **m** son independientemente 0 ó 1;

Z₁ y **Z₂** se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno; un radical

alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un átomo de halógeno; un radical alcoxilo C₁₋₆

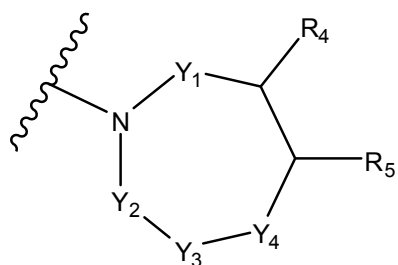
ramificado o no ramificado; un radical cicloalquilo C_{3-6} ; un radical haloalquilo C_{1-6} ; y un radical haloalcoxilo C_{1-6} ;

-W-R₃ está en posición meta o para;

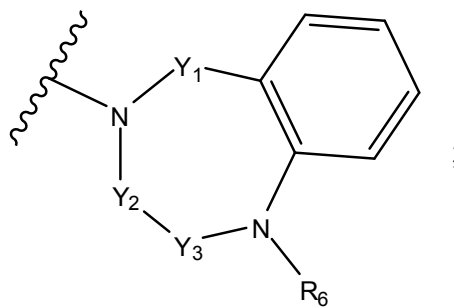
W es $-(CH_2)_p-$; $-C(O)-$; o un enlace;

5 **p** es 1 ó 2;

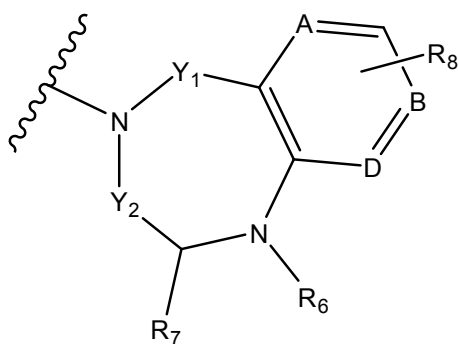
R₃ representa uno de los siguientes restos:



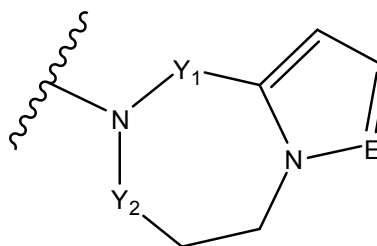
(IA)



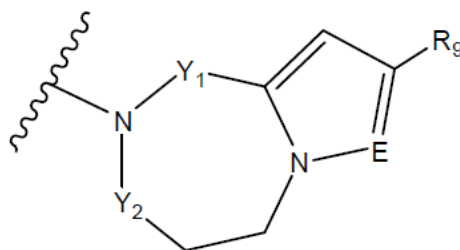
(IB)



(IC)



(ID)



(IE)

en los que

Y_1 y Y_2 son independientemente $-CH_2-$ o $-C(O)-$;

5 Y_3 es $-CHR_7-$ o $-C(O)-$;

Y_4 es $-CH-$ o $-N-R_6$;

R_4 y R_5 son independientemente un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado o un radical $-(CH_2)_q-NRR'$ en donde q es 0 ó 1 y R y R' representan independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_{1-6}

10 ramificado o no ramificado;

uno o dos de **A**, **B** y **D** representan $-N-$ y los otros son $-CH-$;

E representa $-N-$ o $-CH-$;

R_6 es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado; o un radical $-C(O)-CH_2-NR_{6a}R_{6b}$ en donde R_{6a} y R_{6b} representan independientemente un

15 átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado;

R_7 es un átomo de hidrógeno;

o alternatively, R_6 y R_7 pueden formar un grupo heterocicloalquilo de 5 ó 6 miembros;

R_8 es un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado; un

20 átomo de halógeno; un radical alcoxilo C_{1-6} ramificado o no ramificado; un radical hidroxilo; un radical haloalquilo C_{1-6} ; o un radical $-NR_{8a}R_{8b}$ en donde R_{8a} y R_{8b} son independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado;

R₉ es un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; o un radical alcoxilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, profármaco o solvato de los mismos.

- 5 A menos que se establezca otra cosa, los compuestos de la invención también pretenden incluir formas marcadas isotópicamente, es decir compuestos que difieren sólo en presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de al menos un
- 10 carbono por carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C, o el reemplazo de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ¹⁵N están dentro del alcance de esta invención.

- Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente
- 15 aceptable quiere decirse, entre otros, que tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza excluyendo aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores, y sin incluir material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica están preferiblemente por encima del 50%, más preferiblemente por encima del 70%, lo más
- 20 preferiblemente por encima del 90%. En una realización preferida están por encima del 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

- Cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento pretende representar tal compuesto específico así como determinadas variaciones o formas. En
- 25 particular, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por tanto pueden existir en diferentes formas enantioméricas o diastereoméricas. Por tanto, cualquier compuesto dado al que se hace referencia en el presente documento pretende representar uno cualquiera de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, y
- 30 mezclas de los mismos. Asimismo, también es posible el estereoisomerismo o isomerismo geométrico alrededor del doble enlace, por tanto en algunos casos la molécula podría existir como isómero (E) o isómero (Z) (isómeros trans y cis). Si la molécula contiene varios dobles enlaces, cada doble enlace tendrá su propio estereoisomerismo, que podría ser el mismo que, o diferente de, el estereoisomerismo
- 35 de los otros dobles enlaces de la molécula. Además, los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento pueden existir como atropisómeros. Todos

los estereoisómeros incluyendo enantiómeros, diaestereoisómeros, isómeros geométricos y atropisómeros de los compuestos a los que se hace referencia en el presente documento, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención.

5

Además, cualquier compuesto al que se hace referencia en el presente documento puede existir como tautómero. Específicamente, el término tautómero se refiere a uno de dos o más isómeros estructurales de un compuesto que existen en equilibrio y se convierten fácilmente de una forma isomérica en otra. Pares tautoméricos comunes

10

son amina-imina, amida-ácido imídico, ceto-enol, lactama-lactima, etc.

“Halógeno” o “halo” tal como se hace referencia en la presente invención representan flúor, cloro, bromo o yodo. Cuando el término “halo” se combina con otros sustituyentes, tales como por ejemplo “haloalquilo C_{1-6} ” o “haloalcoxilo C_{1-6} ” significa

15

que el radical alquilo o alcoxilo puede contener respectivamente al menos un átomo de halógeno.

Un “grupo saliente” es un grupo que en una escisión de enlace heterolítica mantiene el par de electrones del enlace. Se conocen bien en la técnica grupos salientes adecuados e incluyen Cl, Br, I y $-O-SO_2R^{14}$, en el que R^{14} es F, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o fenilo opcionalmente sustituido. Los grupos salientes preferidos son Cl, Br, I, tosilato, mesilato, triflato, nonaflato y fluorosulfonato.

20

“Alquilo C_{1-6} ”, tal como se hace referencia en la presente invención, son radicales alifáticos saturados. Pueden ser lineales (no ramificados) o ramificados y están opcionalmente sustituidos. Alquilo C_{1-6} tal como se expresa en la presente invención significa un radical alquilo de 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono. Los radicales alquilo preferidos según la presente invención incluyen pero no se restringen a metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo, sec-butilo, 1-

25

30

35

metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, n-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo o 1-metilpentilo. El radical alquilo más preferido es alquilo C_{1-4} , tal como metilo, etilo, propilo, n-propilo, isopropilo, butilo, n-butilo, terc-butilo, isobutilo, sec-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo. Los radicales alquilo, tal como se definen en la presente invención, pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos con sustituyentes independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un radical alcoxilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, un radical haloalcoxilo C_{1-6} , un radical

haloalquilo C_{1-6} , un radical trihaloalquilo, un radical hidroxilo y un radical amino tal como radical $-NR_{4a}R_{4b}$.

“Alcoxilo C_{1-6} ” tal como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significa un alquilo radical tal como se definió anteriormente unidos por medio de una unión de oxígeno al resto de la molécula. Los ejemplos de alcoxilo incluyen, pero no se limitan a metoxilo, etoxilo, propoxilo, butoxilo o terc-butoxilo.

“Cicloalquilo C_{3-6} ” tal como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significa hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromáticos) que tienen desde 3 hasta 6 átomos de carbono que pueden estar opcionalmente no sustituidos, mono o polisustituidos. Los ejemplos de radical cicloalquilo incluyen preferiblemente pero no se restringen a ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Los radicales cicloalquilo, tal como se definen en la presente invención, están opcionalmente mono o polisustituidos con sustituyentes independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, un radical alcoxilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, un radical haloalcoxilo C_{1-6} , un radical haloalquilo C_{1-6} , un radical trihaloalquilo o un radical hidroxilo.

“Heterocicloalquilo” tal como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significa hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromáticos), generalmente de 5 ó 6 miembros que pueden estar opcionalmente no sustituidos, mono o polisustituidos y que tienen al menos un heteroátomo en su estructura seleccionado de N, O y S. Los ejemplos de radical heterocicloalquilo incluyen preferiblemente pero no se restringen a pirrolina, pirrolidina, pirazolina, aziridina, azetidina, tetrahidropirrol, oxirano, oxetano, dioxetano, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, dioxano, dioxolano, oxazolidina, piperidina, piperazina, morfolina, azepano o diazepano. Los radicales heterocicloalquilo, tal como se definen en la presente invención, pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos con sustituyentes independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, un radical alcoxilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, un radical haloalcoxilo C_{1-6} , un radical haloalquilo C_{1-6} , un radical trihaloalquilo y un radical hidroxilo. Más preferiblemente heterocicloalquilo en el contexto de la presente invención son sistemas de anillos de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituidos.

“Ariilo” tal como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significa sistemas de anillos con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos incluso en sólo uno de los anillos. Estos radicales ariilo pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos con sustituyentes independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un radical alcoxilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un radical haloalcoxilo C₁₋₆, un radical haloalquilo C₁₋₆ y un radical hidroxilo. Los ejemplos preferidos de radicales ariilo incluyen pero no se restringen a radicales fenilo, naftilo, fluorantenilo, fluorenilo, tetralinilo, indanilo o antracenilo, que pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos, si no se define otra cosa. Más preferiblemente ariilo en el contexto de la presente invención es un sistema de anillos de 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido.

“Heteroarilo” tal como se hace referencia en la presente invención, se entiende que significa sistemas de anillos heterocíclicos que tienen al menos un anillo aromático y pueden contener opcionalmente uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en N, O y S y pueden estar opcionalmente mono o polisustituidos con sustituyentes independientemente seleccionados de un átomo de halógeno, un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un radical alcoxilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un radical haloalcoxilo C₁₋₆, un radical haloalquilo C₁₋₆, un radical trihaloalquilo y un radical hidroxilo. Los ejemplos preferidos de heteroarilos incluyen pero no se restringen a furano, benzofurano, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, tiofeno, quinolina, isoquinolina, ftalazina, triazol, pirazol, isoxazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, bencimidazol, carbazol o quinazolina. Más preferiblemente heteroarilo en el contexto de la presente invención son sistemas de anillos de 5 ó 6 miembros opcionalmente al menos monosustituidos.

“Sistema heterocíclico”, tal como se define en la presente invención, comprende cualquier sistema de anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que están opcionalmente al menos monosustituidos y que contienen al menos un heteroátomo como miembro de anillo. Heteroátomos preferidos para estos radicales heterociclilo son N, S u O. Sustituyentes preferidos para radicales heterociclilo, según la presente invención, son F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxilo, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ alquilo ramificado o no ramificado y/o alcoxilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado.

El término “sistema de anillos” según la presente invención se refiere a un sistema que consiste en al menos un anillo de átomos conectados pero incluyendo también

sistemas en los que dos o más anillos de átomos conectados están unidos, significado “unidos” que los respectivos anillos comparten uno (como una estructura de espiro), dos o más átomos que son un miembro o miembros de ambos anillos unidos. El “sistema de anillos” así definido comprende anillos carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen opcionalmente al menos un heteroátomo como miembro de anillo y que están opcionalmente al menos monosustituídos y pueden estar unidos a otros sistemas de anillos carbocíclicos tales como radicales arilo, radicales heteroarilo, radicales cicloalquilo, etc.

Los términos “condensado”, “anillado” o “en anillo” los usan también los expertos en la técnica para designar esta clase de unión.

El término “sal” ha de entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en el que éste asume una forma iónica o está cargado y acoplado con un contraión (un catión o anión) o está en disolución. Mediante esto también ha de entenderse complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que se complejan por medio de interacciones iónicas. La definición incluye particularmente sales fisiológicamente aceptables, este término debe entenderse como equivalente a “sales farmacológicamente aceptables”.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” en el contexto de esta invención significa cualquier sal que se tolere fisiológicamente (normalmente significando que no es tóxica, particularmente como resultado del contraión) cuando se usa de una manera apropiada para un tratamiento, particularmente aplicado o usado en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden estar formadas con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención, normalmente un ácido (desprotonado), tal como un anión y al menos un catión fisiológicamente tolerado, preferiblemente inorgánico, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren particularmente sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, así como las formadas con cationes de amonio (NH_4^+). Sales preferidas son las formadas con (mono) o (di)sodio, (mono) o (di)potasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse también con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se entiende que son sales formadas por al menos un compuesto usado según la invención, normalmente protonado, por ejemplo en nitrógeno, tal como un catión y al menos un anión fisiológicamente tolerado, particularmente cuando se usa en seres humanos y/o

mamíferos. Esta definición incluye específicamente en el contexto de esta invención una sal formada por un ácido fisiológicamente tolerado, es decir sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos fisiológicamente tolerados, particularmente cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos.

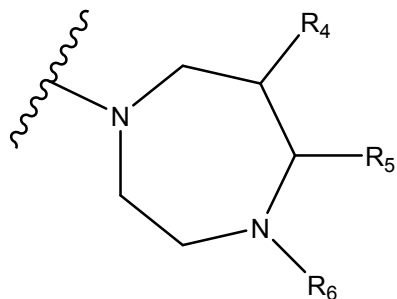
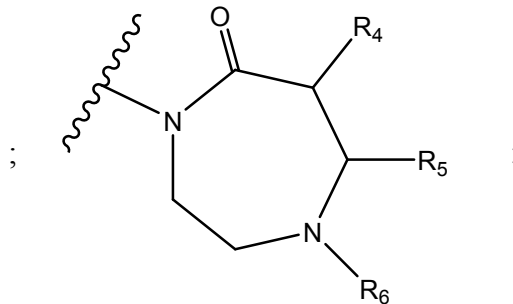
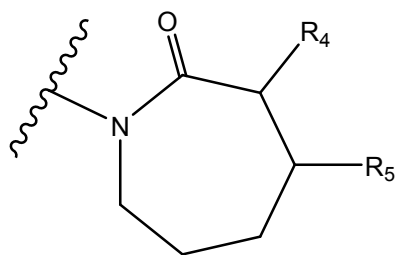
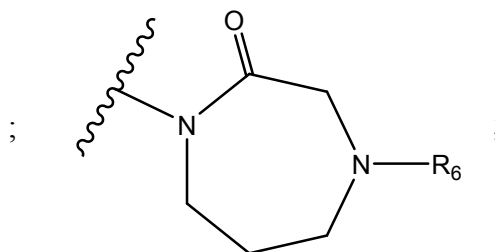
- 5 Ejemplos de este tipo de sales son las formadas con: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico o ácido cítrico.
- 10 El término “solvato” ha de entenderse que significa cualquier forma del compuesto activo según la invención en el que este compuesto se ha unido al mismo por medio de unión no covalente a otra molécula (lo más probablemente un disolvente polar) incluyendo especialmente hidratos y alcoholatos, por ejemplo metanolato.
- 15 El término “profármaco” se usa en su sentido más amplio y abarca los derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales derivados se les ocurriría fácilmente a los expertos en la técnica, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos de la invención: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato,
- 20 ésteres de sulfonato de sales de metal, carbamatos o amidas. Los expertos en la técnica conocen ejemplos de métodos bien conocidos de producción de un profármaco de un compuesto activo dado y pueden encontrarse por ejemplo en Krogsgaard-Larsen *et al.* “Textbook of Drug design and Discovery” Tailor & Francis (abril de 2002).
- 25 Cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de fórmula (I) está dentro del alcance de la invención. Profármacos particularmente favorecidos son los que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (por ejemplo, permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente en la sangre) o que potencian la
- 30 administración del compuesto original a un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o sistema linfático) en relación con la especie original.

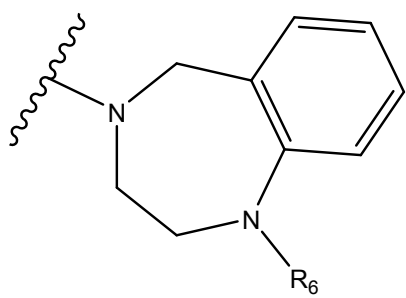
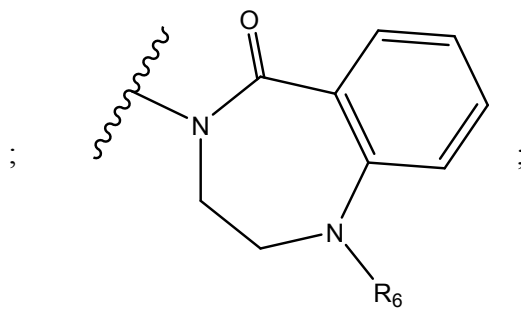
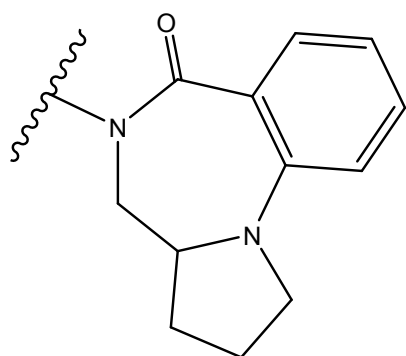
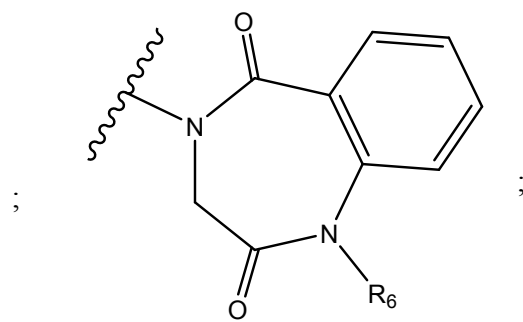
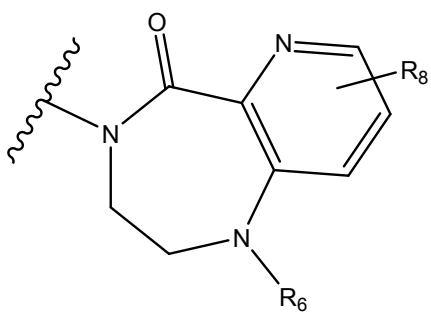
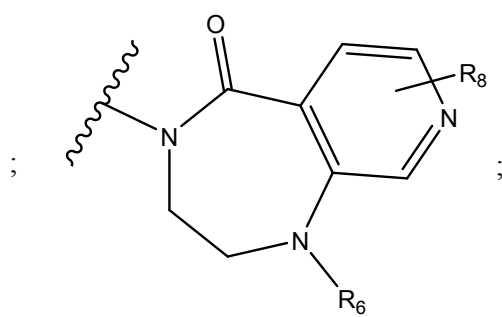
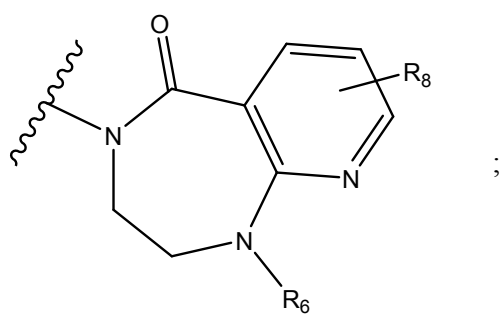
En una realización particular y preferida de la invención, **R₂** es un radical fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un radical alquilo C₁₋₆ ramificado

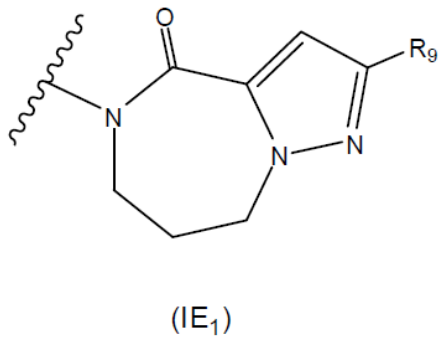
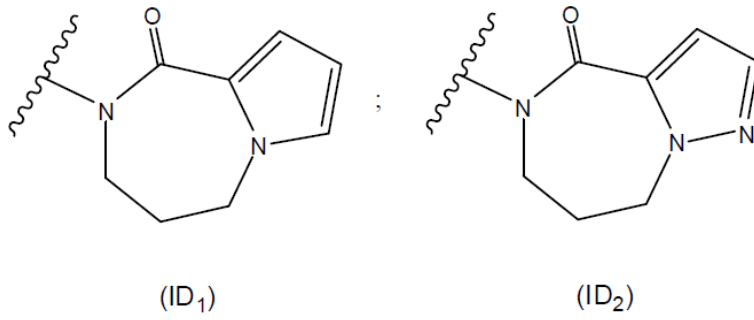
- 35 o no ramificado, un radical alcoxilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un radical haloalcoxilo C₁₋₆, un radical haloalquilo C₁₋₆ o un radical hidroxilo; o un radical tiofeno opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, el radical fenilo no está sustituido o

está sustituido con un átomo de halógeno, preferiblemente F, y el radical tiofeno no está sustituido.

En otra realización particular y preferida de la invención, R_3 se selecciona de:

(IA₁)(IA₂)(IA₃)(IA₄)

(IB₁)(IB₂)(IB₃)(IB₄)(IC₁)(IC₂)(IC₃)

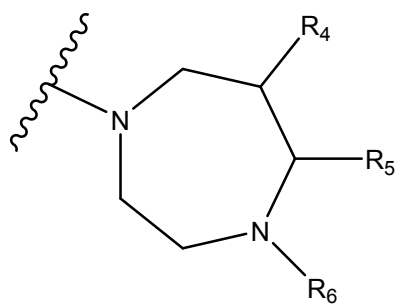
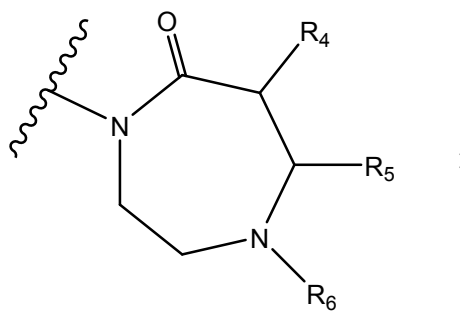
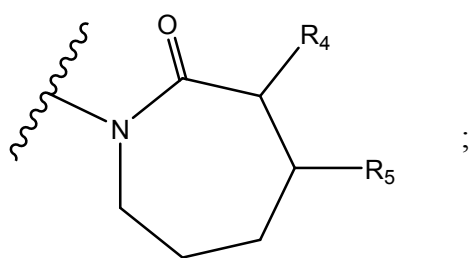
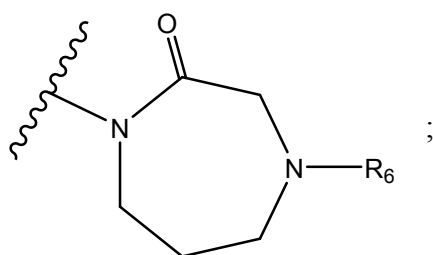
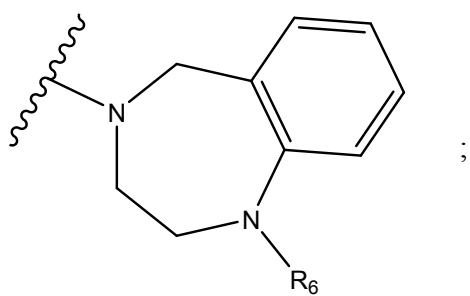
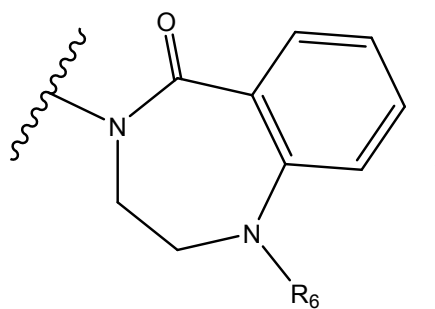
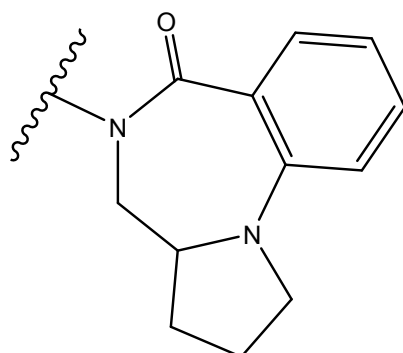
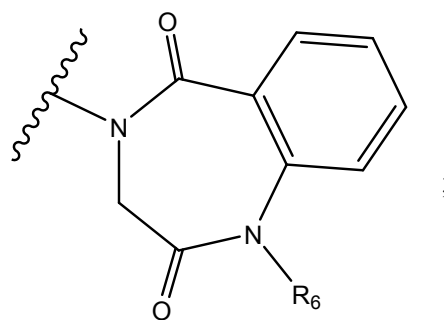


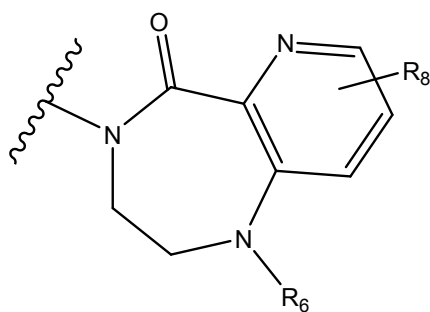
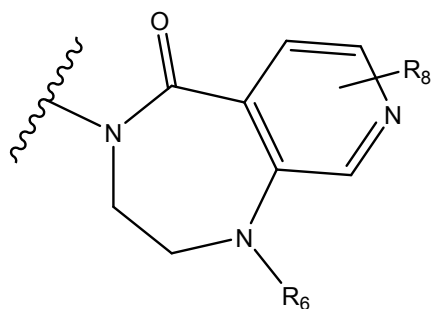
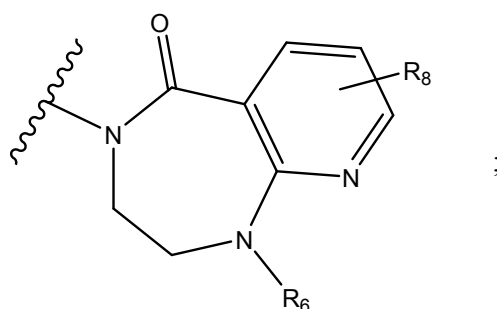
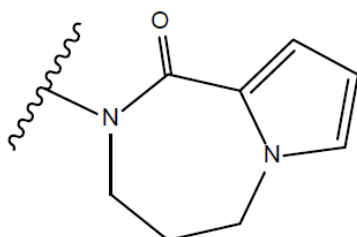
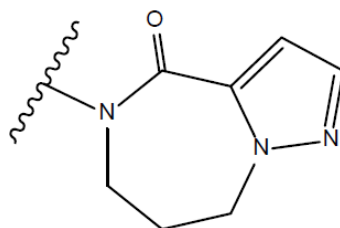
y ;

5

en las que R₄, R₅, R₆, R₈ y R₉ son tal como se definieron anteriormente.

En otra realización particular y preferida de la invención, **R₃** se selecciona de:

(IA₁)(IA₂)(IA₃)(IA₄)(IB₁)(IB₂)(IB₃)(IB₄)

(IC₁)(IC₂)(IC₃)(ID₁)(ID₂)

y

;

en las que R₄, R₅, R₆ y R₈ son tal como se definieron anteriormente.

- 5 En una realización todavía particular de la invención, **Z₁** y **Z₂** se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un radical cicloalquilo C₃₋₆; y un átomo de halógeno. En una realización preferida de la invención, **Z₁** y **Z₂** representan independientemente átomo de hidrógeno, F, ciclopropilo o metilo.
- 10 invención, **Z₁** y **Z₂** se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; y un átomo de halógeno. En una realización preferida de la invención, **Z₁** y **Z₂** representan independientemente átomo

de hidrógeno, F o metilo. En una realización más preferida de la invención, **Z₁** y **Z₂** representan un átomo de hidrógeno.

Otra realización particular de la invención es aquella en la que **R₄** y **R₅** son
 5 independientemente un átomo de hidrógeno o un radical $-(CH_2)_q-NRR'$ en donde **q** es 0 ó 1 y **R** y **R'** son independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente etilo. En una realización preferida de la invención **R₄** y **R₅** representan independientemente átomo de hidrógeno o un radical $-(CH_2)_q-NRR'$ en donde **q** es 1 y **R** y **R'** son independientemente átomo de hidrógeno o
 10 etilo. En la realización preferida de la invención tanto **R₄** como **R₅** representan átomo de hidrógeno o uno de ellos representa átomo de hidrógeno y el otro un radical $-(CH_2)_q-NRR'$ en donde **q** es 1, **R** es átomo de hidrógeno y **R'** es etilo.

Aún otra realización particular es aquella en la que **R₆** es un átomo de hidrógeno; un
 15 radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente metilo, etilo o isopropilo; o un radical $-C(O)-CH_2-NR_{6a}R_{6b}$ en donde **R_{6a}** y **R_{6b}** son independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente etilo; y **R₇** es un átomo de hidrógeno. En una realización preferida de la invención **R₆** es
 20 metilo, etilo, isopropilo o un radical $-C(O)-CH_2-NR_{6a}R_{6b}$, siendo **R_{6a}** un átomo de hidrógeno y **R_{6b}** etilo; y **R₇** es un átomo de hidrógeno.

En una realización particular adicional de la invención, **R₆** y **R₇** forman un anillo de
 pirrolidina.

Otra realización particular de la invención contempla que **R₈** sea un átomo de
 hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente metilo; un
 átomo de halógeno, preferiblemente F; un radical alcoxilo C₁₋₆ ramificado o no
 ramificado, preferiblemente metoxilo; un radical hidroxilo; un radical haloalquilo C₁₋₆,
 30 preferiblemente trifluorometilo; o un radical $-NR_{8a}R_{8b}$ en donde **R_{8a}** y **R_{8b}** son
 independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no
 ramificado, preferiblemente metilo o etilo. Otra realización particular de la invención
 contempla que **R₈** sea un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no
 ramificado, preferiblemente metilo; un átomo de halógeno, preferiblemente F; un
 35 radical alcoxilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente metoxilo; un radical
 haloalquilo C₁₋₆, preferiblemente trifluorometilo; o un radical $-NR_{8a}R_{8b}$ en donde **R_{8a}** y
R_{8b} son independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆

ramificado o no ramificado, preferiblemente metilo o etilo. En una realización preferida de la invención **R₈** es un átomo de hidrógeno, metilo, F, metoxilo, trifluorometilo o un radical -NR_{8a}R_{8b} en donde **R_{8a}** y **R_{8b}** representan independientemente un átomo de hidrógeno, metilo o etilo. En la realización preferida **R₈** es un átomo de hidrógeno.

5

Otra realización particular de la invención contempla que **R₉** sea un metilo o un metoxilo.

Una realización particularmente preferida de la invención está representada por
10 compuestos de fórmula general (I) en la que:

R₁ es un radical haloalquilo C₁₋₆ o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado;

R₂ es un radical fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un radical alcoxilo C₁₋₆ ramificado o no
15 ramificado, un radical haloalcoxilo C₁₋₆, un radical haloalquilo C₁₋₆ o un radical hidroxilo; o un radical tiofeno no sustituido;

n y **m** son independientemente 0 ó 1;

Z₁ y **Z₂** se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente metilo; un radical cicloalquilo
20 C₃₋₆, preferiblemente ciclopropilo; y un átomo de halógeno, preferiblemente F;

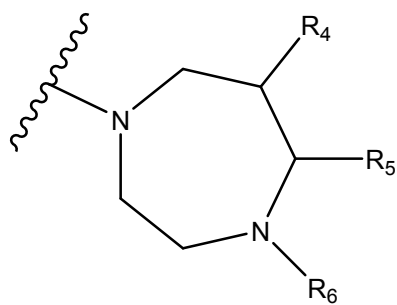
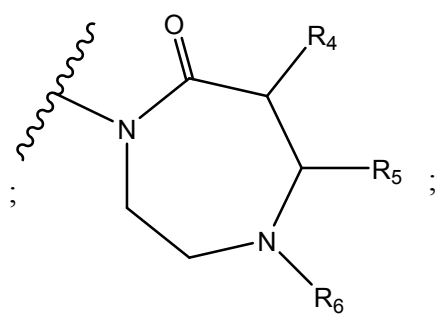
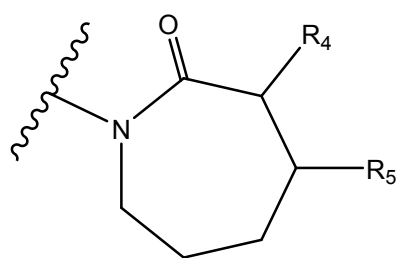
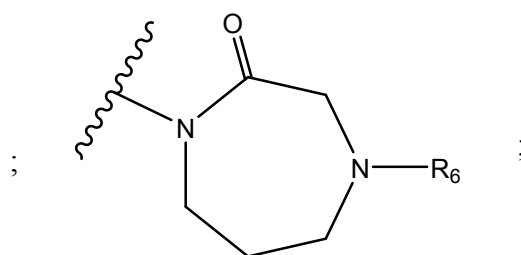
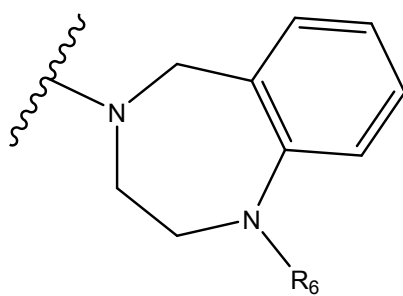
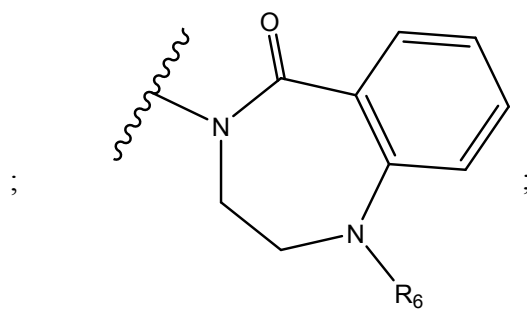
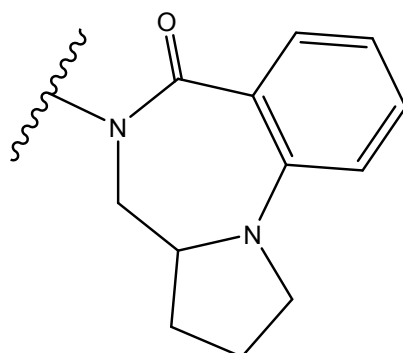
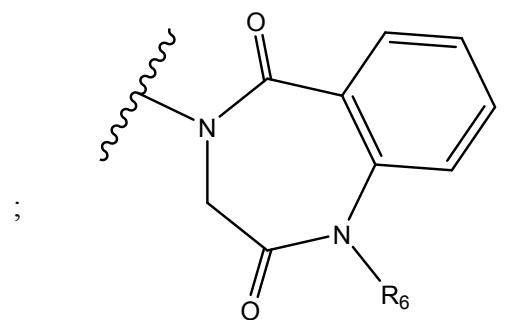
-W-R₃ está en posición meta o para;

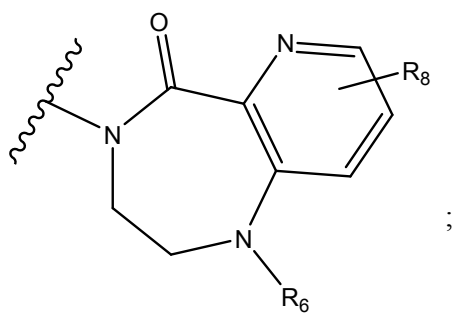
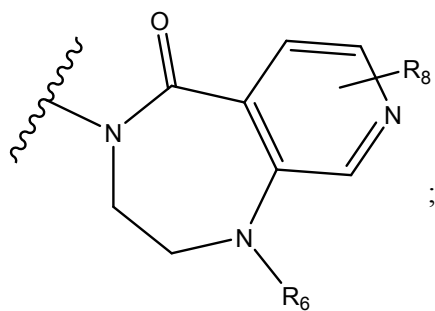
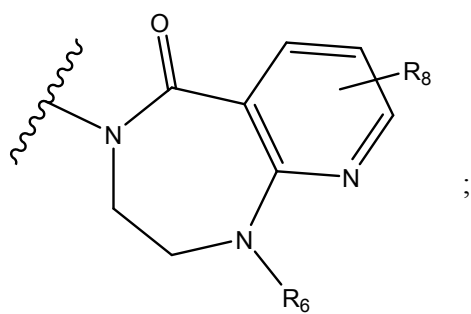
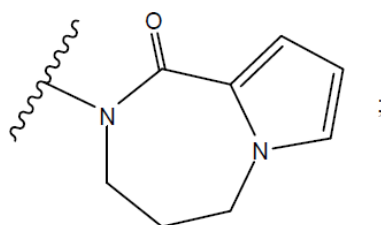
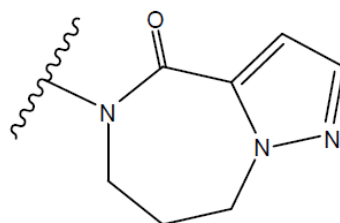
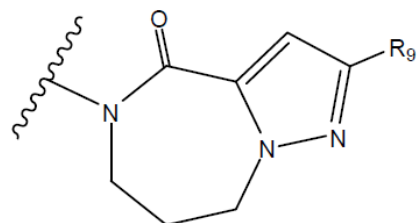
W es -(CH₂)_p-; -C(O)-; o un enlace;

p es 1 ó 2;

R₃ representa uno de los siguientes restos:

25

(IA₁)(IA₂)(IA₃)(IA₄)(IB₁)(IB₂)(IB₃)(IB₄)

(IC₁)(IC₂)(IC₃)(ID₁)(ID₂)(IE₁)

y

;

R₄ y **R₅** son independientemente un átomo de hidrógeno o un radical $-(CH_2)_q-NRR'$ radical en donde **q** es 0 ó 1 y **R** y **R'** son independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente etilo;

- R₆** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente metilo, etilo o isopropilo; o un radical $-C(O)-CH_2-NR_{6a}R_{6b}$ en donde **R_{6a}** y **R_{6b}** son independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente etilo;

R₇ es un átomo de hidrógeno;

o alternativamente, **R₆** y **R₇** forman un anillo de pirrolidina;

- R₈** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente metilo; un átomo de halógeno, preferiblemente F; un radical alcóxido C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente metóxido; un radical hidróxido; un radical haloalquilo C₁₋₆, preferiblemente trifluorometilo; o un radical $-NR_{8a}R_{8b}$ en donde **R_{8a}** y **R_{8b}** son independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente metilo o etilo;

R₉ es un metilo o un metóxido;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, profármaco o solvato de los mismos.

- Otra realización particularmente preferida de la invención está representada por compuestos de fórmula general (I) en la que:

R₁ es un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado o un radical haloalquilo C₁₋₆;

- R₂** es un radical fenilo opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno, un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un radical alcóxido C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un radical haloalcóxido C₁₋₆, un radical haloalquilo C₁₋₆ o un radical hidróxido; o un radical tiofeno no sustituido;

n y **m** son independientemente 0 ó 1;

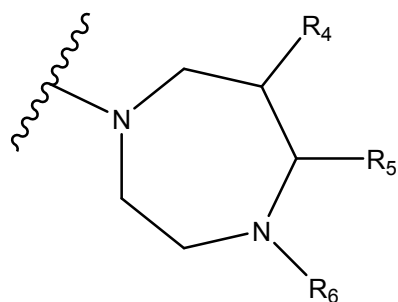
- Z₁** y **Z₂** se seleccionan independientemente de un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente metilo; y un átomo de halógeno, preferiblemente F;

-W-R₃ está en posición meta o para;

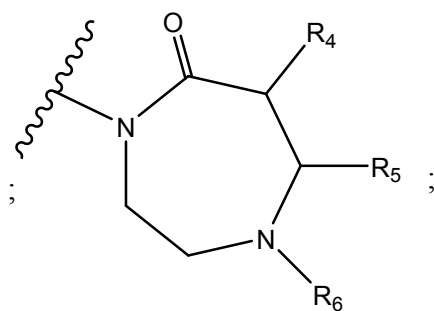
W es $-(CH_2)_p-$; $-C(O)-$; o un enlace;

p es 1 ó 2;

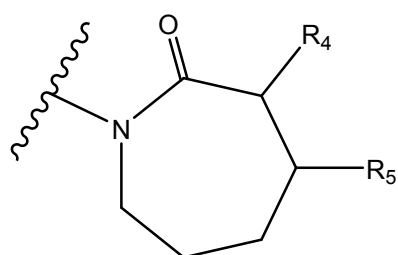
R₃ representa uno de los siguientes restos:



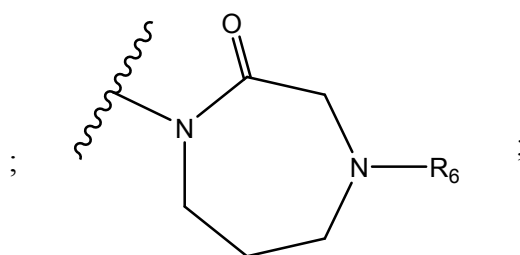
(IA₁)



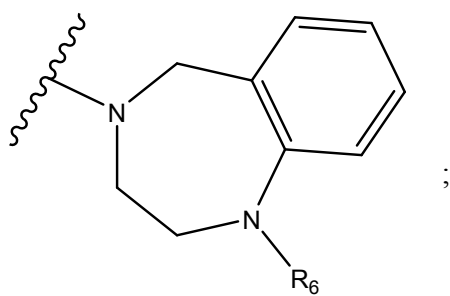
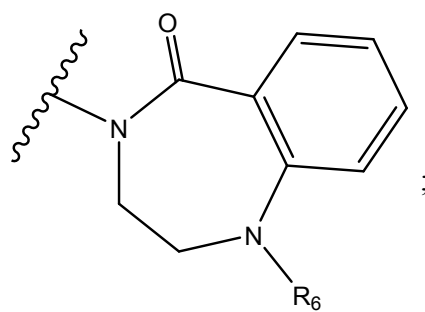
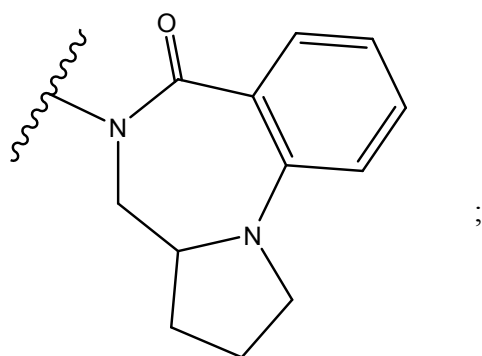
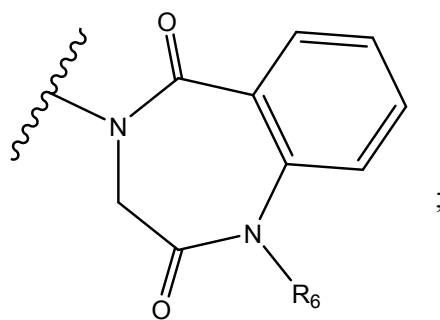
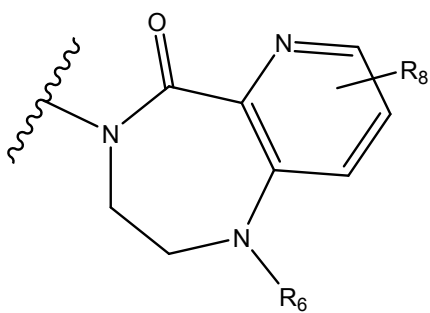
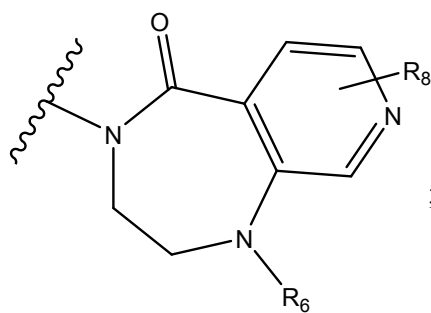
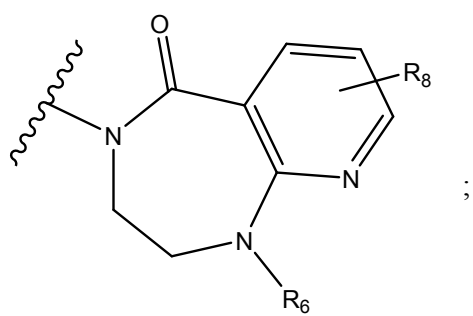
(IA₂)

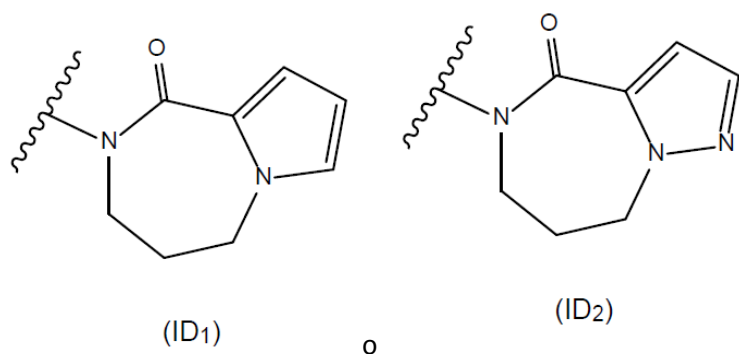


(IA₃)



(IA₄)

(IB₁)(IB₂)(IB₃)(IB₄)(IC₁)(IC₂)(IC₃)



R₄ y **R₅** son independientemente un átomo de hidrógeno o un radical $-(CH_2)_q-NRR'$ en donde **q** es 0 ó 1 y **R** y **R'** son independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente etilo;

R₆ es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente metilo, etilo o isopropilo; o un radical $-C(O)-CH_2-NR_{6a}R_{6b}$ en donde **R_{6a}** y **R_{6b}** son independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente etilo;

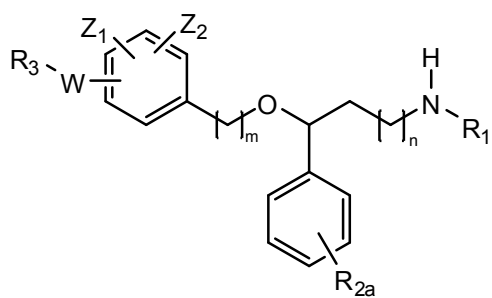
R₇ es un átomo de hidrógeno;

o alternatively, **R₆** y **R₇** forman un anillo de pirrolidina;

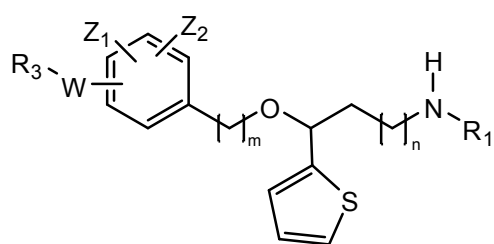
R₈ es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente metilo; un átomo de halógeno, preferiblemente F; un radical alcóxilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente metóxilo; un radical haloalquilo C₁₋₆, preferiblemente trifluorometilo; o un radical $-NR_{8a}R_{8b}$ en donde **R_{8a}** y **R_{8b}** son independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferiblemente metilo o etilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, profármaco o solvato de los mismos.

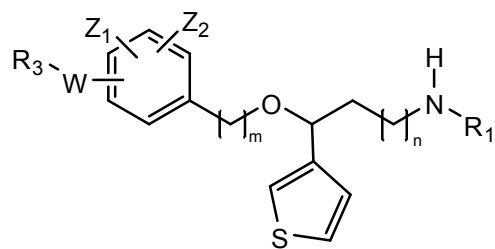
Otra realización particularmente preferida de la invención está representada por compuestos de fórmula (I) que tienen las siguientes subfórmulas (I_{1a}), (I_{1b}), (I_{1c}), (I_{2a1}), (I_{2a2}), (I_{2a3}), (I_{2a4}), (I_{2b1}), (I_{2b2}), (I_{2b3}), (I_{2b4}), (I_{2c1}), (I_{2c2}), (I_{2c3}), (I_{2d1}), (I_{2d2}), (I_{2d3}) (I_{3a}), (I_{3b}) o (I_{3c}):



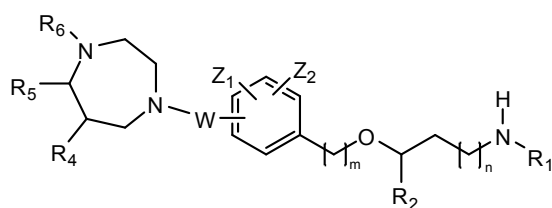
(I1a)



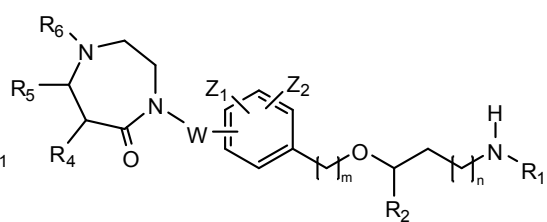
(I1b)



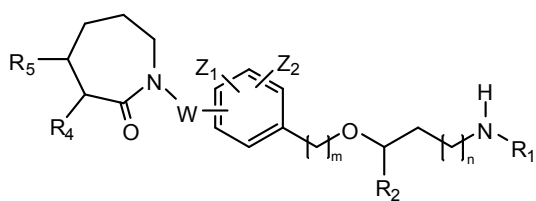
(I1c)



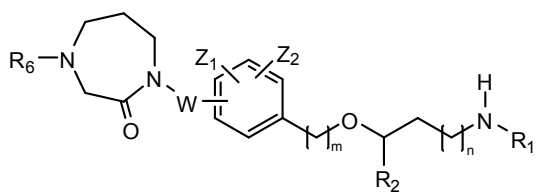
(I2a1)



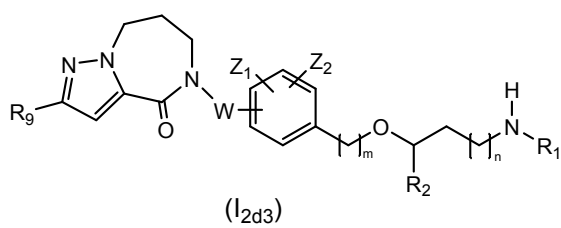
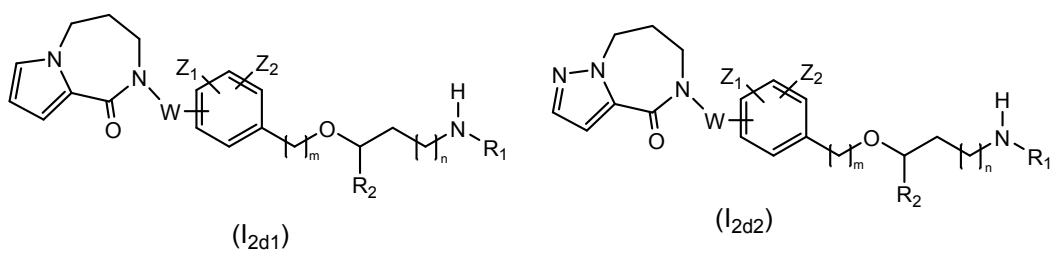
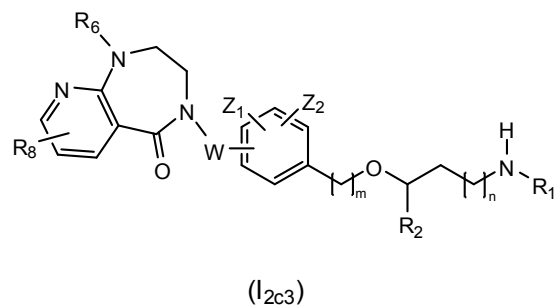
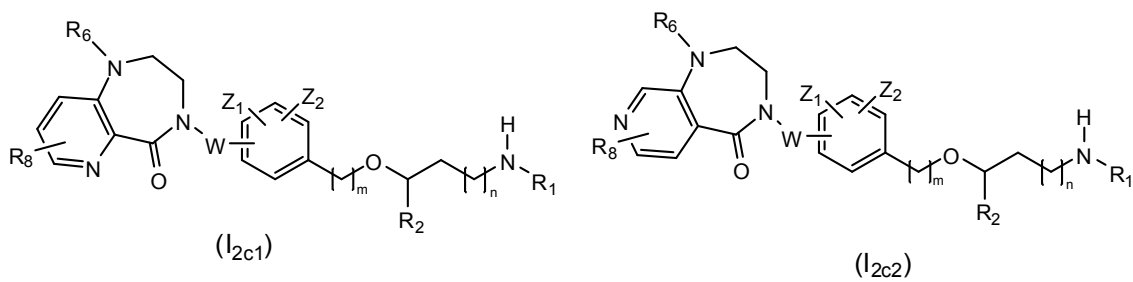
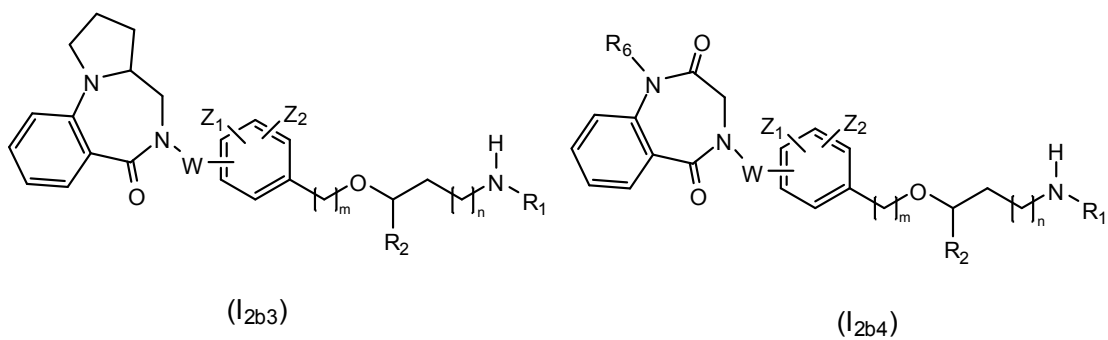
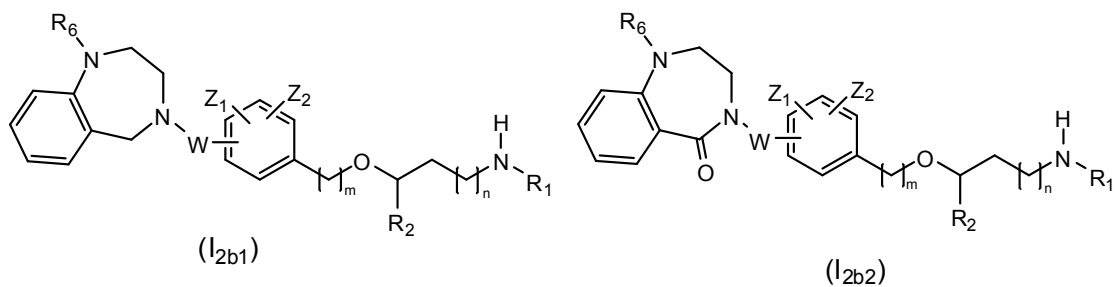
(I2a2)

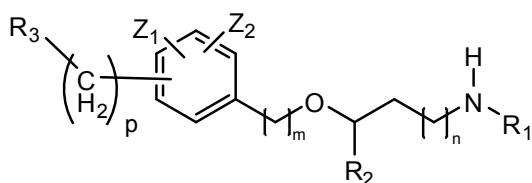
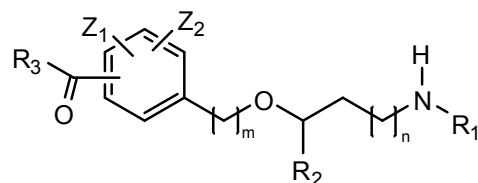
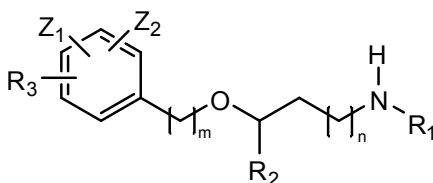


(I2a3)



(I2a4)



(I_{3a})(I_{3b})(I_{3c})

en las que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, R₉, W, Z₁, Z₂, n y m son tal como se definieron anteriormente y R_{2a} es un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un radical alcoxilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un radical haloalcoxilo C₁₋₆ o un radical haloalquilo C₁₋₆, más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, especialmente F;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, profármaco o solvato de los mismos.

Otra realización particularmente preferida de la invención está representada por compuestos de fórmula (I) que tienen las subfórmulas descritas anteriormente (I_{1a}), (I_{1b}), (I_{1c}), (I_{2a1}), (I_{2a2}), (I_{2a3}), (I_{2a4}), (I_{2b1}), (I_{2b2}), (I_{2b3}), (I_{2b4}), (I_{2c1}), (I_{2c2}), (I_{2c3}), (I_{2d1}), (I_{2d2}), (I_{3a}), (I_{3b}) o (I_{3c}); en las que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₈, W, Z₁, Z₂, n y m son tal como se definieron anteriormente y R_{2a} es un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un radical alcoxilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un radical haloalcoxilo C₁₋₆ o un radical haloalquilo C₁₋₆, más preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno, especialmente F;

o una sal farmacéuticamente aceptable, isómero, profármaco o solvato de los mismos.

Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula descrita anteriormente (I), (I_{1a}), (I_{1b}), (I_{1c}), (I_{2a1}), (I_{2a2}), (I_{2a3}), (I_{2a4}), (I_{2b1}), (I_{2b2}), (I_{2b3}), (I_{2b4}), (I_{2c1}), (I_{2c2}), (I_{2c3}), (I_{2d1}), (I_{2d2}), (I_{2d3}) (I_{3a}), (I_{3b}) o (I_{3c}) pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de dobles

enlaces (por ejemplo Z, E). Los isómeros, enantiómeros o diaestereoisómeros individuales y mezclas de los mismos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

- 5 Entre todos los compuestos descritos en la fórmula general (I), se prefieren los siguientes compuestos por mostrar un intenso efecto inhibitor hacia la subunidad $\alpha\delta$ -1 de canales de calcio activados por voltaje (VGCC):

- [1] N-metil-3-(3-((1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-4H-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)metil)fenoxi)-
10 3-(tiofen-2-il)propan-1-amina;
- [2] (4-metil-1,4-diazepan-1-il)(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)metanona;
- [3] (4-metil-1,4-diazepan-1-il)(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)metanona;
- [4] (1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-4H-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-
2-il)propoxi)fenil)metanona;
- 15 [5] N-metil-3-(3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenoxi)-3-fenilpropan-1-amina;
- [6] N-metil-3-((3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)bencil)oxi)-3-fenilpropan-1-amina;
- [7] N-metil-3-((3-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-4H-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)bencil)oxi)-3-fenilpropan-1-amina;
- [8] N-metil-3-(3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina;
- 20 [9] N-metil-3-(3-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-4H-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina;
- [10] N-metil-3-((3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina;
- [11] 2-(etilamino)-1-(4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi) fenil)-1,4-diazepan-1-il)etan-1-ona;
- 25 [12] (S)-N-metil-3-((3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)bencil)oxi)-3-fenilpropan-1-amina;
- [13] (R)-N-metil-3-((3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)bencil)oxi)-3-fenilpropan-1-amina;
- [14] (R)-1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi) metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- [15] (S)-1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-
30 5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- [16] 1-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)azepan-2-ona;
- [17] 1-(3-(3-(Metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)azepan-2-ona;
- [18] (R)-3-(etilamino)-1-(3-((S)-3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)azepan-2-ona;
- [19] (S)-3-(etilamino)-1-(3-((S)-3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)azepan-2-ona;
- 35 [20] (R)-3-((etilamino)metil)-1-(3-((S)-3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)azepan-2-ona;
- [21] (S)-3-((etilamino)metil)-1-(3-((S)-3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)azepan-2-ona;

- [22] (R)-7-((etilamino)metil)-1-metil-4-(3-((S)-3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [23] (S)-7-((etilamino)metil)-1-metil-4-(3-((S)-3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- 5 [24] (S)-6-((etilamino)metil)-1-metil-4-(3-((S)-3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [25] (R)-6-((etilamino)metil)-1-metil-4-(3-((S)-3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [26] 1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-
- 10 pirido[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [27] 8-fluoro-1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [28] 1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,4-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [29] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [30] (S)-5-(3-(((S)-3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-6H-benzo[f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6-ona;
- [31] (S)-5-(3-(((R)-3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,3a,4,5-hexahidro-6H-
- 20 benzo[f]pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-6-ona;
- [32] 1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona,
- [33] 1-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)azepan-2-ona;
- [34] 1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [35] 1-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)azepan-2-ona;
- 25 [36] 4-metil-1-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,4-diazepan-2-ona;
- [37] 4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [38] 1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- [39] 4-(3-((1-(2-Fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)metil)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-
- 30 5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- [40] 4-(3-((1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)metil)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- [41] (R)-4-(3-((1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)metil)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [42] (S)-4-(3-((1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)metil)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;

- [43] 4-(3-((3-(etilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- [44] 4-(3-((3-((2-fluoroetil)amino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [45] 1-metil-4-(3-((3-(etilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [46] 1-metil-4-(4-((3-(etilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- [47] (R)-1-metil-4-(3-((3-(etilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [48] 1,8-dimetil-4-(3-((3-(etilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [49] (S)-1-metil-4-(3-((3-(etilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [50] 1-metil-4-(3-(3-(etilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [51] 1-metil-4-(3-(3-(etilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepin-2,5-diona;
- [52] 4-metil-1-(3-(3-(etilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-2-ona;
- [53] 1-metil-4-(3-(3-(etilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [54] (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(etilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [55] (S)-1-metil-4-(3-(3-(etilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [56] (R)-8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(etilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [57] 1-metil-4-(3-(3-(etilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [58] 1-etil-4-(3-(3-(etilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- 30 [59] 4-(3-(3-(Metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [60] 1-isopropil-4-(3-(3-(etilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [60] 1-isopropil-4-(3-(3-(etilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [61] (S)-1-metil-4-(3-(3-(etilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [62] (R)-1-metil-4-(3-(3-(etilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- 35 [63] (R)-1-metil-4-(3-(3-(etilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;

- [64] (R)-1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [65] (S)-1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [66] (S)-1-isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [67] (R)-1-isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [68] 1-(etilglicil)-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [69] 8-(Etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [70] 8-(dimetilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [71] 1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [72] 1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [73] 1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,4-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [74] 8-fluoro-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [75] 1-isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [76] (R)-1-isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [77] (S)-1-isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [78] 1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [79] (R)-1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [80] (S)-1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [81] (S)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [82] (S)-8-metoxi-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [83] (S)-8-amino-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [84] 1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [85] 1-metil-4-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;

- [86] (R)-7-((etilamino)metil)-1-metil-4-(3-((S)-3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [87] (S)-7-((etilamino)metil)-1-metil-4-(3-((S)-3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- 5 [88] 1-metil-4-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- [89] 1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- [90] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-
10 pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [91] (S)-1,8-dimetil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [92] (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [93] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [94] (S)-8-metoxi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [95] (S)-8-(dimetilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-
20 1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [96] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,4-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [97] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [98] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- [99] 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [100] 1,8-dimetil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-
30 5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [101] 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [102] N-metil-3-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina;
- [103] (S)-8-amino-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-
35 tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [104] (S)-5-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona;

- [105] (S)-2-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-1-ona;
- [106] 1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [107] (S)-1-metil-4-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [108] (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [109] 1-metil-4-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-
- 10 benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- [110] 1,8-dimetil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [111] 8-(etilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [112] 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- [113] 1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- [114] (S)-1-metil-4-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-
- 20 5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [115] 4-(4-(1-(4-Fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [116] (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [117] 4-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [118a] (R)-4-(etilamino)-1-(3-((S)-3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il) propoxi)fenil)azepan-2-ona;
- [118b] (S)-4-(etilamino)-1-(3-((S)-3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il) propoxi)fenil)azepan-2-
- 30 ona;
- [119] 4-(2-fluoro-5-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [120] (S)-4-(3-fluoro-5-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [121] 4-(3-fluoro-5-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;

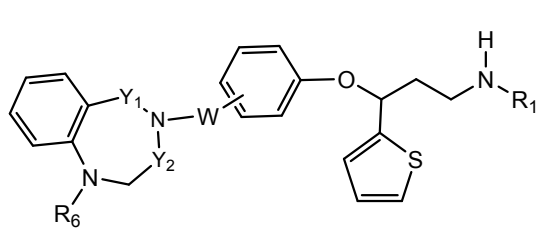
- [122] 4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,4-diazepan-5-ona;
- [123] 4-(2-Fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [124] (S)-2-metil-5-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona;
- [125] (S)-7-fluoro-1-metil-4-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [126] (S)-4-(2-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-
- 10 tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [127] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)-2-(trifluorometil)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [128] (S)-4-(2-ciclopropil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [129] 4-(2-fluoro-4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [130] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)-2-(trifluorometil)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [131] 8-amino-4-(2-fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-
- 20 1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [132] (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-8-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [133] (S)-4-(2-ciclopropil-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [134] (S)-2-metoxi-5-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona;
- [135] (R)-4-(2-fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [136] (S)-4-(2-fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-
- 30 tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [137] (S)-8-amino-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [138] (S)-8-amino-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [139] (S)-5-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona;

- [140] (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-7-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,4-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [141] (S)-4-(2-cloro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [142] (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-8-hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [143] (S)-7-fluoro-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [144] (S)-5-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-metoxi-5,6,7,8-
- 10 tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona;
- [145] (S)-5-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona;
- [146] (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-9-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,4-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [147] (R)-8-(etilamino)-4-(2-fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [148] (S)-8-(etilamino)-4-(2-fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [149] (S)-4-(2-cloro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-
- 20 tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [150] (R)-4-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [151] (S)-4-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [152] (S)-4-(2-fluoro-4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona y
- [153] (S)-8-amino-4-(2-fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o solvato de los mismos.

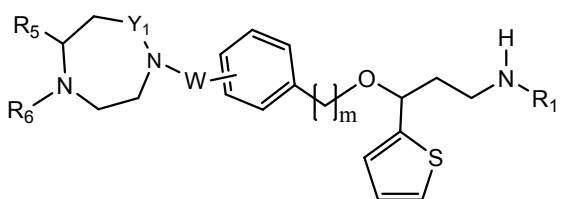
Entre los compuestos de fórmula general (I) algunos subgrupos de compuestos han mostrado además una afinidad doble hacia la subunidad $\alpha 2\delta-1$ de canales de calcio activados por voltaje (VGCC) y el transportador de noradrenalina (NET). Estos

35 compuestos que tienen afinidad doble representan las realizaciones preferidas de la

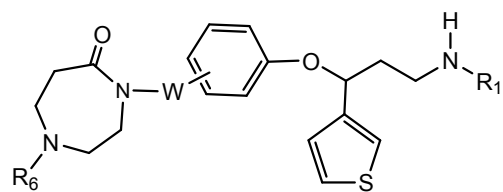
invención y se representan entre una de las siguientes de fórmula (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik) o (Im):



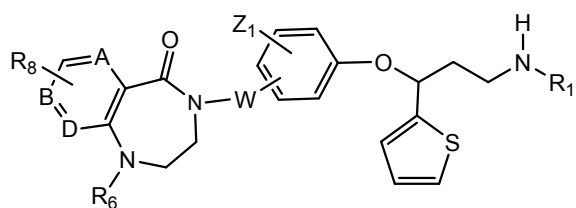
(Ic)



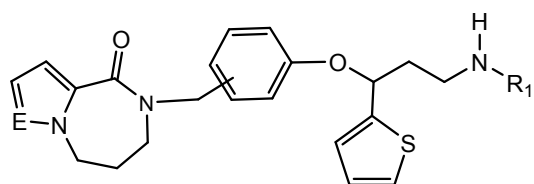
(Id)



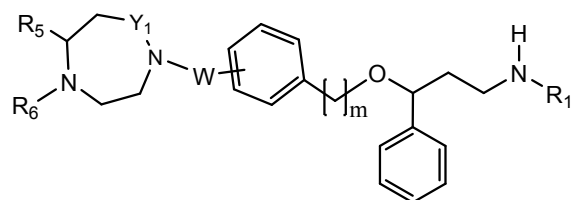
(Ie)



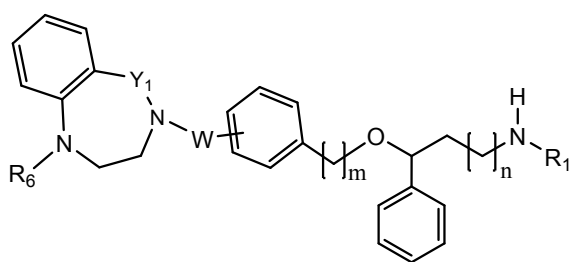
(If)



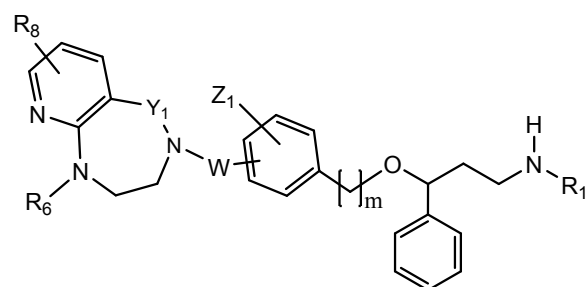
(Ig)



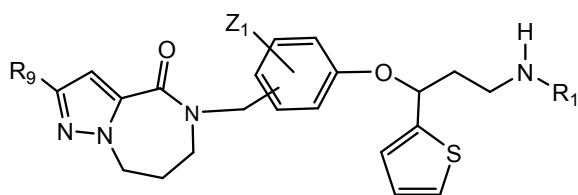
(Ih)



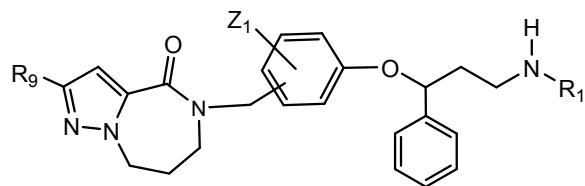
(Ii)



(Ij)



(Ik)



(Im)

en las que R_1 , R_5 , R_6 , R_8 , R_9 , Y_1 , Y_2 , W , $Z1$, A , B , D , E n y m son tal como se definieron anteriormente.

- 5 Los compuestos que tienen afinidad doble hacia la subunidad $\alpha 2\delta-1$ de canales de calcio activados por voltaje (VGCC) y el transportador de noradrenalina (NET) que representan las realizaciones preferidas de la invención se representan preferiblemente entre una de las fórmulas descritas anteriormente (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii) o (Ij); en las que R_1 , R_5 , R_6 , R_8 , Y_1 , Y_2 , W , $Z1$, A , B , D , E n y m son tal
10 como se definieron anteriormente.

Los compuestos preferidos de la invención que muestran un efecto inhibidor doble hacia la subunidad $\alpha 2\delta-1$ de canales de calcio activados por voltaje (VGCC) y el transportador de noradrenalina (NET) se seleccionan del siguiente grupo:

- 15 [1] N-metil-3-(3-((1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-4H-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)metil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina;
[3] (4-metil-1,4-diazepan-1-il)(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)metanona;
[6] N-metil-3-((3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)bencil)oxi)-3-fenilpropan-1-amina;
20 [7] N-metil-3-((3-(1-metil-1,2,3,5-tetrahidro-4H-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)bencil)oxi)-3-fenilpropan-1-amina;
[10] N-metil-3-((3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina;
[29] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
25 [34] 1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
[37] 4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
[50] 1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
[54] (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
30 [55] (S)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
[56] (R)-8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
[58] 1-etil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
35 [60] 1-isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
[61] (S)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;

- [65] (S)-1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [66] (S)-1-isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [67] (R)-1-isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- 5 [69] 8-(Etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [70] 8-(dimetilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [71] 1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-
- 10 pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [72] 1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [75] 1-isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [76] (R)-1-isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- 15 [77] (S)-1-isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [78] 1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [80] (S)-1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [81] (S)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [82] (S)-8-metoxi-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [83] (S)-8-amino-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-
- 25 tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [84] 1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [86] (R)-7-((etilamino)metil)-1-metil-4-(3-((S)-3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona;
- [90] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-
- 30 pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [91] (S)-1,8-dimetil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [92] (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [93] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;

- [94] (S)-8-metoxi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [96] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,4-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [97] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [98] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona;
- [99] 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-
- 10 pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [100] 1,8-dimetil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [103] (S)-8-amino-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [104] (S)-5-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona;
- [105] (S)-2-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-a][1,4]diazepin-1-ona;
- [108] (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-
- 20 tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [110] 1,8-dimetil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [111] 8-(etilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [114] (S)-1-metil-4-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [115] 4-(4-(1-(4-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [116] (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-
- 30 5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [117] 4-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [119] 4-(2-fluoro-5-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [120] (S)-4-(3-fluoro-5-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;

- [121] 4-(3-fluoro-5-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [123] 4-(2-fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [126] (S)-4-(2-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [129] 4-(2-fluoro-4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [131] 8-amino-4-(2-fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [132] (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-8-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [134] (S)-2-metoxi-5-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona;
- 15 [136] (S)-4-(2-fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [137] (S)-8-amino-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [138] (S)-8-amino-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [139] (S)-5-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona;
- [140] (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-7-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,4-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [141] (S)-4-(2-cloro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [142] (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-8-hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [143] (S)-7-fluoro-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [144] (S)-5-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona;
- [145] (S)-5-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona;
- 35 [148] (S)-8-(etilamino)-4-(2-fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;

[149] (S)-4-(2-cloro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;

[150] (R)-4-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;

5 [151] (S)-4-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;

[152] (S)-4-(2-fluoro-4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona y

10 [153] (S)-8-amino-4-(2-fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona;

o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco o solvato de los mismos.

15 En otro aspecto, la invención se refiere a los procedimientos para obtener los compuestos de fórmula general (I). Se han desarrollado varios procedimientos para obtener todos los compuestos de la invención. Algunos de ellos se explicarán a continuación en los métodos A, B y C.

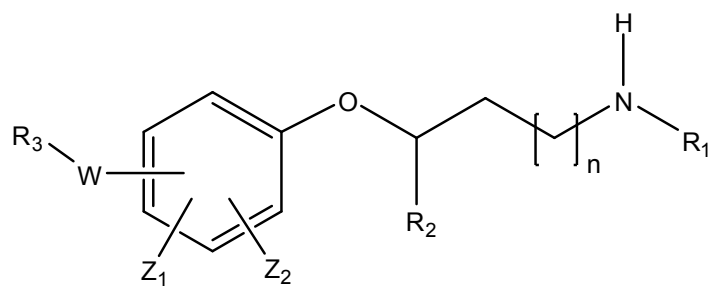
20 Los productos de reacción obtenidos, si se desea, pueden purificarse mediante métodos convencionales, tales como cristalización y cromatografía. Cuando los procedimientos descritos a continuación para la preparación de compuestos de la invención dan lugar a mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si hay centros quirales los compuestos pueden prepararse en forma racémica, o pueden
25 prepararse enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución.

MÉTODO A

30 El método A representa un primer procedimiento para sintetizar compuestos según la fórmula general (I). El método A permite la preparación de compuestos de fórmula general (Ia) que son compuestos de fórmula (I) en donde m es 0. Se describen dos métodos para obtener compuestos de fórmula (Ia), concretamente el método A1 y A2.

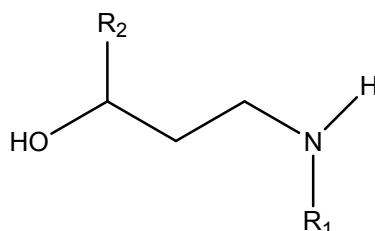
Método A1

35 Se describe un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (Ia):

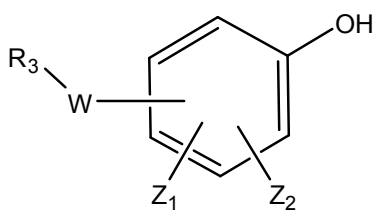
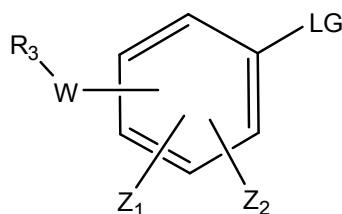
**(Ia)**

que comprende:

- 5 la reacción de un compuesto de fórmula (IIa):

**(IIa)**

con un compuesto de fórmula (IIIa) o (IIIb):

**(IIIa)****(IIIb)**

10

en las que R_1 , R_2 , R_3 , W , Z_1 , Z_2 y n son tal como se definieron anteriormente y LG es un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, iodo, mesilato, tosilato, nosilato o triflato.

- 15 En el caso en el que la reacción se lleve a cabo entre un compuesto de fórmula (IIa) con un compuesto de hidroxilo de fórmula (IIIa), la reacción se realiza en condiciones de Mitsunobu convencionales tratando un alcohol de fórmula (IIa) con un compuesto de fórmula (IIIa) en presencia de un compuesto azo tal como, 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina (ADDP), azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o

azodicarboxilato de dietilo (DEAD) y una fosfina tal como tributilfosfina o trifenilfosfina. La reacción de Mitsunobu se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como tolueno o tetrahidrofurano (THF); a una temperatura adecuada comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente, o alternativamente,

5 las reacciones pueden llevarse a cabo en un reactor de microondas.

Siempre que la reacción se lleve a cabo entre un compuesto de fórmula (IIa) y un compuesto de fórmula (IIIb), la reacción se realiza en condiciones de sustitución nucleófila aromática convencionales tratando un alcohol de fórmula (IIa) con un

10 compuesto de fórmula (IIIb) en la que LG representa un grupo saliente (preferiblemente fluoro), en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio. La reacción se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente adecuado, tal como un disolvente aprótico polar, preferiblemente dimetilformamida (DMF) o dimetilacetamida;

15 a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente calentamiento, o alternativamente, las reacciones pueden llevarse a cabo en un reactor de microondas. Alternativamente, cuando LG es triflato, bromo o yodo, el compuesto de fórmula (IIIb) puede introducirse en condiciones de acoplamiento cruzado, usando un catalizador de Pd o Cu y un ligando adecuado.

20 El compuesto de fórmula (IIa) está disponible comercialmente o puede obtenerse mediante reducción de las correspondientes cetonas, preferiblemente usando una fuente de hidruro. Además, la reducción puede realizarse en condiciones asimétricas descritas en la bibliografía para dar compuestos de fórmula (IIa) quirales en forma

25 enantiopura. A modo de ejemplo, la reducción quiral puede realizarse usando una fuente de hidruro tal como complejo de borano-tetrahidrofurano o complejo de borano-sulfuro de dimetilo, en presencia de un catalizador de oxazaborolidina de Corey-Bakshi-Shibata, en un disolvente adecuado tal como tetrahidrofurano o tolueno, a una temperatura adecuada, preferiblemente comprendida entre 0°C y temperatura

30 ambiente.

Alternativamente el compuesto de fórmula (IIa) puede obtenerse mediante desprotección de un compuesto de fórmula (IIa)-P (véase el esquema 1) protegido con cualquier grupo protector adecuado (P), tal como por ejemplo Boc (*tert*-butoxicarbonilo) o Teoc (2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo). La desprotección de Boc o Teoc

35 puede efectuarse mediante cualquier método adecuado, tal como tratamiento con un ácido, preferiblemente HCl o ácido trifluoracético en un disolvente apropiado tal como

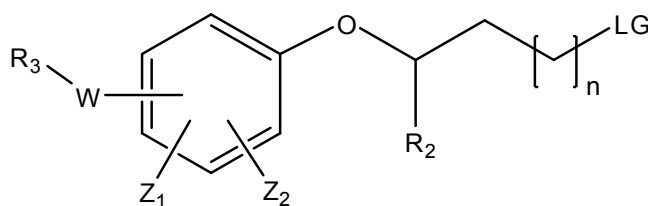
1,4-dioxano, diclorometano (DCM), acetato de etilo o una mezcla de un disolvente orgánico y agua; alternativamente mediante tratamiento con ZnBr_2 en un disolvente orgánico, preferiblemente DCM. Alternativamente, para la desprotección de Teoc, mediante reacción con CsF en un disolvente orgánico, preferiblemente DMF a un
 5 intervalo de temperatura de 20-130°C, alternativamente bajo irradiación con microondas.

Además, el compuesto (IIa) puede obtenerse mediante incorporación del grupo amino en un compuesto de fórmula (IIa)-LG mediante una reacción de alquilación con el
 10 compuesto (VI) (véase el esquema 1). La reacción de alquilación se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido (DMSO), acetonitrilo (ACN) o una mezcla de un disolvente orgánico y agua, preferiblemente etanol; opcionalmente en presencia de una base tal como K_2CO_3 o trietilamina (TEA); a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la
 15 temperatura de reflujo, preferiblemente calentamiento, o alternativamente, las reacciones pueden llevarse a cabo en un reactor de microondas. Adicionalmente, puede usarse un agente activante tal como yoduro de sodio o yoduro de potasio.

Los compuestos de fórmula (IIIa), (IIIb) o (VI) están disponibles comercialmente o
 20 pueden prepararse mediante métodos convencionales descritos en la bibliografía.

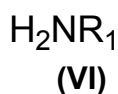
Método A2

Un procedimiento alternativo adicional para la preparación de un compuesto de fórmula general (Ia) comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV-LG):
 25



(IV)-LG

con un compuesto de fórmula (VI):



en las que R_1 , R_2 , R_3 , W , Z_1 , Z_2 y n son tal como se definieron anteriormente y LG representa un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, iodo, mesilato, tosilato, nosilato o triflato.

- 5 La reacción de alquilación se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como etanol, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo o una mezcla de un disolvente orgánico y agua, preferiblemente etanol; opcionalmente en presencia de una base tal como K_2CO_3 o trietilamina; a una temperatura adecuada comprendida entre temperatura ambiente y la temperatura de reflujo, preferiblemente calentamiento, o
- 10 alternativamente, las reacciones pueden llevarse a cabo en un reactor de microondas. Adicionalmente, puede usarse un agente activante tal como yoduro de sodio o yoduro de potasio.

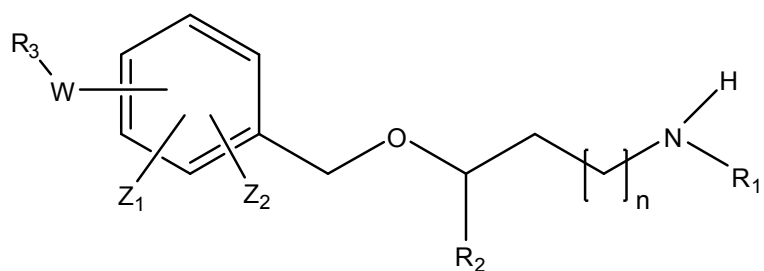
- El compuesto de fórmula (IV)-LG puede prepararse mediante reacción de un
- 15 compuesto de fórmula (IIb)-LG en donde LG representa un grupo saliente (tal como cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato, nosilato o triflato) con un compuesto de fórmula (IIIa) (véase el esquema 1). La reacción se lleva a cabo preferiblemente en presencia de una base, tal como hidruro de sodio. La reacción de alquilación se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una
- 20 temperatura adecuada comprendida entre $0^\circ C$ y la temperatura de reflujo, preferiblemente a temperatura ambiente.

MÉTODO B

- 25 El método B representa un procedimiento para sintetizar compuestos según la fórmula general (Ib), concretamente compuestos de fórmula general (I) en donde m es 1. Se describen dos métodos para obtener compuestos de fórmula (Ib), concretamente el método B1 y B2.

30 Método B1

Se describe un primer procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (Ib):

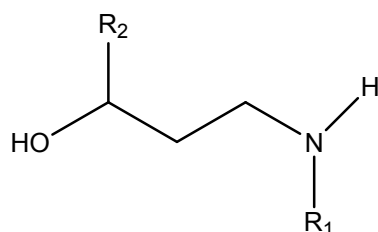


(Ib)

que comprende:

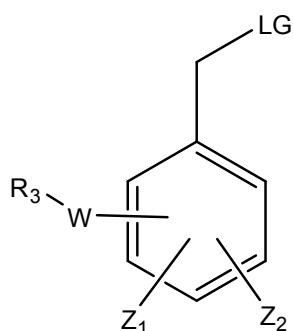
5

a) la reacción entre un compuesto de fórmula (IIa):



(IIa)

10 con un compuesto de fórmula (IIIc):



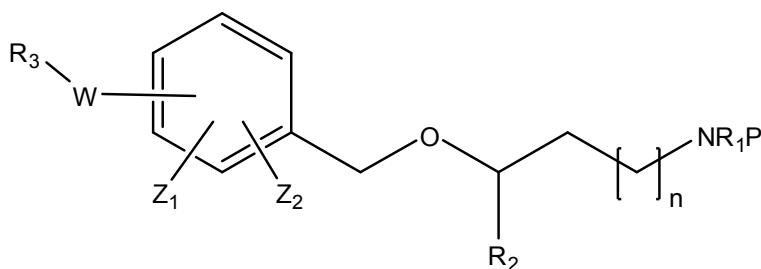
(IIIc)

15 en las que R_1 , R_2 , R_3 , W , Z_1 , Z_2 y n son tal como se definieron anteriormente y LG representa un grupo saliente adecuado tal como cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato, nosilato o triflato.

La reacción entre el compuesto de fórmula (IIa) con un agente alquilante de fórmula (IIIc) se lleva a cabo en presencia de una base fuerte tal como hidruro de sodio o *terc*-butóxido de potasio. La reacción de alquilación se lleva a cabo preferiblemente en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano o dimetilformamida, a una temperatura adecuada comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo, preferiblemente temperatura ambiente, o alternativamente, las reacciones pueden llevarse a cabo en un reactor de microondas. Adicionalmente, puede usarse un agente activante tal como yoduro de sodio o un catalizador de transferencia de fase tal como yoduro de tetrabutilamonio.

Método B2

El segundo método para preparar compuestos de fórmula (Ib) comprende la desprotección de un compuesto de fórmula (V)-P:



(V)-P

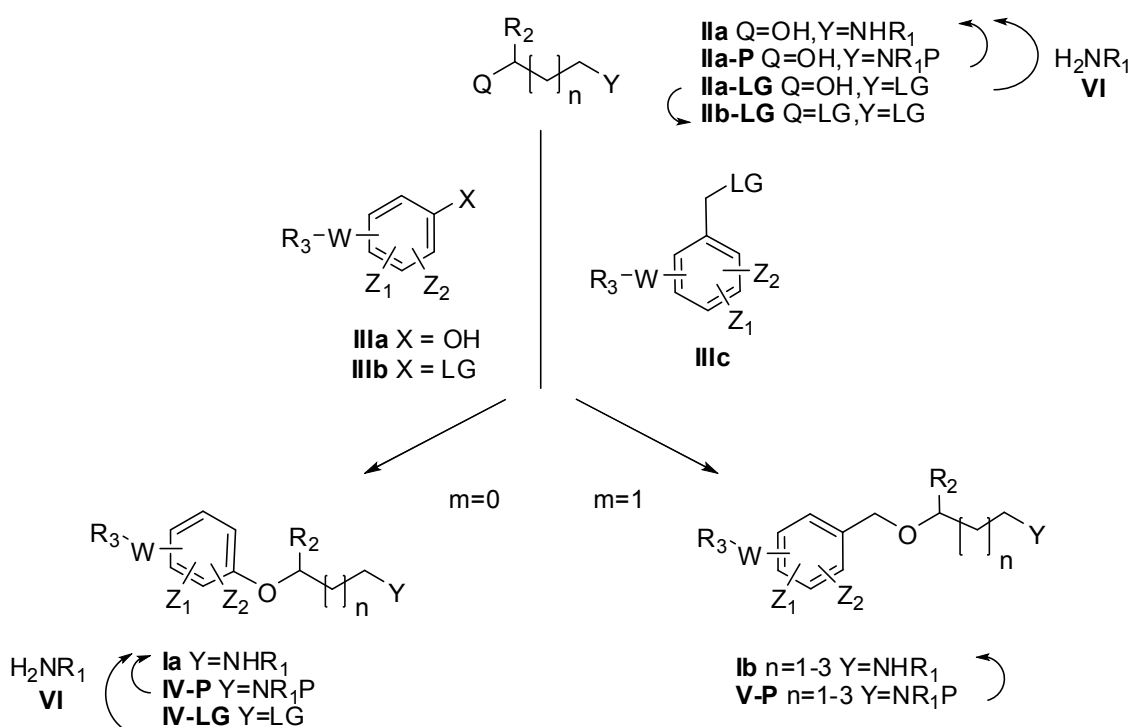
en la que R_1 , R_2 , R_3 , W , Z_1 , Z_2 y n son tal como se definieron anteriormente y P representa un grupo protector tal como, por ejemplo, Boc (*terc*-butoxicarbonilo) o Teoc (2-(trimetilsilil)etoxycarbonilo).

La desprotección de Boc o Teoc puede efectuarse mediante cualquier método adecuado, tal como tratamiento con un ácido, preferiblemente HCl o ácido trifluoroacético en un disolvente apropiado tal como 1,4-dioxano, DCM, acetato de etilo o una mezcla de un disolvente orgánico y agua; alternativamente mediante tratamiento con $ZnBr_2$ en un disolvente orgánico, preferiblemente DCM. Alternativamente, para la

desprotección de Teoc, mediante reacción con CsF en un disolvente orgánico, preferiblemente DMF a un intervalo de temperatura de 20-130°C, alternativamente bajo irradiación con microondas.

- 5 El esquema 1 a continuación resume las rutas de síntesis de los métodos A (incluyendo A1 y A2) y B (incluyendo B1 y B2).

Esquema 1



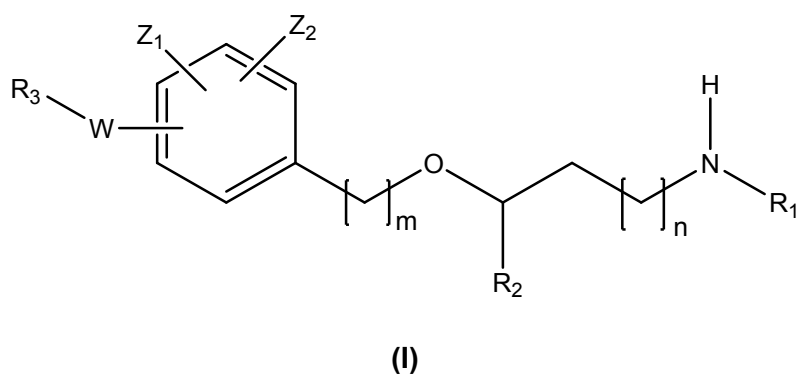
10

MÉTODO C

- 15 El método C representa el tercer procedimiento para sintetizar compuestos según la fórmula general (I).

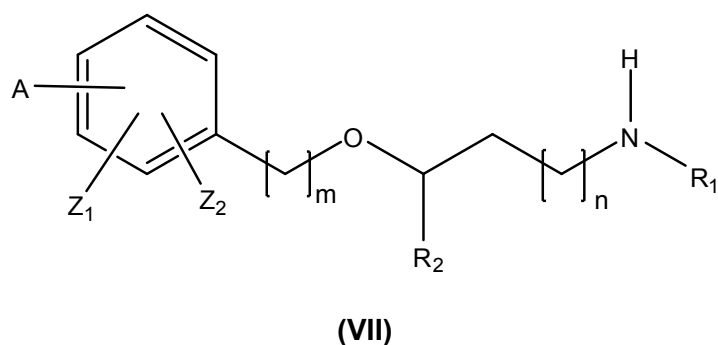
En este sentido, se proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):

20



partiendo de un compuesto de fórmula (VII) :

5



en las que R_1 , R_2 , R_3 , W , Z_1 , Z_2 , m y n son tal como se definieron anteriormente y en
 10 donde A puede representar un aldehído, un ácido carboxílico, un grupo saliente
 adecuado o un grupo $-(CH_2)_p-LG$ en el que LG representa un grupo saliente adecuado
 y p es 1 ó 2 y en donde la reacción depende de la naturaleza de A y W dando como
 resultado que la reacción comprende:

- una reacción de aminación reductora en presencia de un agente reductor,
 15 cuando A es un aldehído y W es $-(CH_2)_p-$;
- la reacción en presencia de un reactivo activante de ácido carboxílico, cuando
 A es un ácido carboxílico y W es un grupo $-C(O)-$;
- una reacción de acoplamiento en presencia de un catalizador de metal, cuando
 A es un buen grupo saliente y W es un enlace; o
- 20 - una reacción en presencia de una base, cuando A es un grupo $-(CH_2)_p-LG$ y W
 es un grupo $-(CH_2)_p-$.

Tal como se explicó anteriormente, la reacción de un producto intermedio de fórmula general (VII) o sus homólogos (VII)-P y (VII)-LG (véase el esquema 2 a continuación) para dar un compuesto de fórmula (I) (o sus homólogos (IV/V)-P y (IV/V)-LG, respectivamente) puede llevarse a cabo en diferentes condiciones de reacción, dependiendo de la naturaleza de los grupos A y R₃-W:

- Cuando A es un aldehído y W es $-(CH_2)_p-$, mediante reacción de aminación reductora en presencia de un agente reductor, preferiblemente triacetoxiborohidruro de sodio, en presencia de una base, preferiblemente diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina (TEA), en un disolvente orgánico, preferiblemente 1,2-dicloroetano (DCE).

- Cuando A es un ácido carboxílico y W es $-C(O)-$, en presencia de un reactivo activante de ácido carboxílico, preferiblemente HATU (2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio) o EDCI (clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida), en presencia de una base, preferiblemente DIPEA (*N,N*-diisopropiletilamina) o TEA, en un disolvente orgánico, preferiblemente diclorometano (DCM). Alternativamente, mediante conversión en el producto intermedio de cloruro de ácido usando cualquier método adecuado.

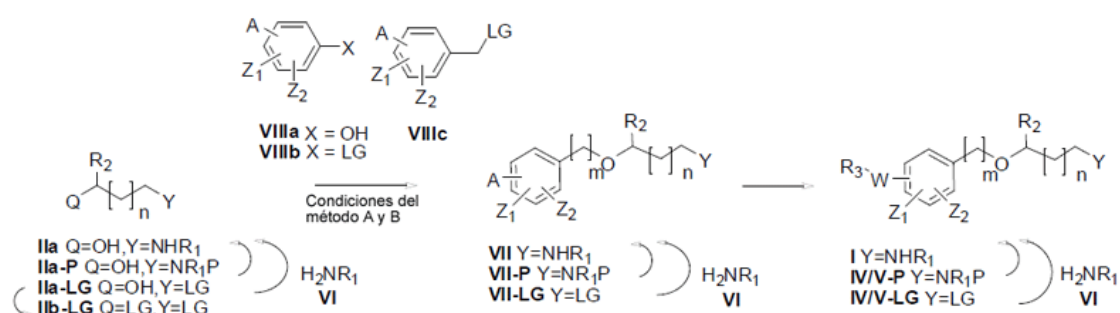
- Cuando A es un buen grupo saliente como un átomo de halógeno y W es un enlace, usando un acoplamiento catalizado por metal, por ejemplo, en presencia de una sal de cobre como, preferiblemente CuI, un ligando apropiado, preferiblemente *N1,N2*-dimetiletano-1,2-diamina o prolina, y una base inorgánica, preferiblemente K₃PO₄ o K₂CO₃ en un disolvente orgánico, preferiblemente 1,4-dioxano, *N,N*-dimetilformamida (DMF) o DMSO, a un intervalo de temperatura de 80-130°C. Alternativamente, en presencia de polvo de cobre, en un disolvente polar, preferiblemente agua, a un intervalo de temperatura de 80°C y la temperatura de reflujo. Alternativamente, en presencia de un catalizador de Pd, preferiblemente Pd₂(dba)₃ y un ligando adecuado, preferiblemente 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (Xphos), en presencia de una base, preferiblemente NaOtBu, en un disolvente orgánico, preferiblemente tolueno o 1,4-dioxano, a un intervalo de temperatura de 50-150°C.

- Cuando A es un grupo $-(CH_2)_p-LG$ (en donde LG es un buen grupo saliente como un átomo de halógeno o sulfonato), y W es $-(CH_2)_p-$, la reacción puede llevarse a cabo en presencia de una base, preferiblemente NaH, DIPEA o TEA, en un disolvente orgánico, preferiblemente DMF o THF, a una temperatura adecuada, preferiblemente

en el intervalo de 0-100°C. Alternativamente, en presencia de yoduro de tetrabutilamonio (TBAI).

Las diferentes rutas de síntesis incluyendo el método C así como reacciones para preparar los compuestos intermedios para tales reacciones se representan en el esquema 2:

Esquema 2



En el esquema 2, R₁, R₂, R₃, W, Z₁, Z₂, m y n son tal como se definieron anteriormente para compuestos de fórmula (I), LG representa un grupo saliente (tal como cloro, bromo, yodo, mesilato, tosilato, nosilato o triflato), P representa un grupo protector de la función amino, tal como Boc (*tert*-butoxicarbonilo) o Teoc (2-(trimetilsilil)etoxicarbonilo) y A representa una función adecuada para convertirse en un grupo R₃-W-.

Pueden obtenerse productos intermedios de tipo (VII) a partir de compuestos de fórmula (IIa) o (IIb) y reactivos de fórmula (VIIIa), (VIIIb) o (VIIIc) usando las mismas condiciones de reacción que se describieron anteriormente en los métodos A y B.

A su vez, los productos intermedios de fórmula (IIa), (IIa)-P y (IIa)-LG están disponibles comercialmente o pueden obtenerse mediante reducción de las correspondientes cetonas, preferiblemente usando una fuente de hidruro. Además, la reducción puede realizarse en condiciones asimétricas descritas en la bibliografía para dar compuestos de fórmula (IIa) quirales en forma enantiopura. A modo de ejemplo, la reducción quiral puede realizarse usando una fuente de hidruro tal como complejo de borano-tetrahidrofurano o complejo de borano-sulfuro de dimetilo, en presencia de un catalizador de oxazaborolidina de Corey-Bakshi-Shibata, en un disolvente adecuado

tal como tetrahidrofurano o tolueno, a una temperatura adecuada, preferiblemente comprendida entre 0°C y temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general (IIb)-LG están disponibles comercialmente o pueden obtenerse a partir de compuestos de fórmula (IIa)-LG mediante métodos convencionales descritos en la bibliografía. Por ejemplo, usando cloruro de metanosulfonilo en un disolvente orgánico, preferiblemente DCM, en presencia de una base, preferiblemente TEA o DIPEA, a un intervalo de temperatura de 0°C y temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula general (VI), (VIIIa), (VIIIb) y (VIIIc) están disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante métodos convencionales descritos en la bibliografía.

Además, determinados compuestos de la presente invención pueden obtenerse también partiendo de otros compuestos de fórmula (I) mediante reacciones de conversión apropiadas de grupos funcionales, en una o varias etapas, usando reacciones bien conocidas en química orgánica en condiciones experimentales convencionales.

Además, un compuesto de fórmula (I) que muestra quiralidad puede obtenerse también mediante resolución de un compuesto racémico de fórmula (I) o bien mediante HPLC preparativa quiral o bien mediante cristalización de una sal diastereomérica o cocrystal. Alternativamente, la etapa de resolución puede llevarse a cabo en una fase previa, usando cualquier producto intermedio adecuado.

Pasando a otro aspecto, la invención también se refiere al uso terapéutico de los compuestos de fórmula general (I). Tal como se mencionó anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) muestran una fuerte afinidad por la subunidad $\alpha 2\delta$ y más preferiblemente por la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 de canales de calcio activados por voltaje. En una realización más preferida de la invención, los compuestos de fórmula general (I) muestran una fuerte afinidad por tanto la subunidad $\alpha 2\delta$ como más preferiblemente por la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 de canales de calcio activados por voltaje así como por el transportador de noradrenalina (NET) y pueden comportarse como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, antagonistas parciales o agonistas parciales de los

mismos. Por tanto, los compuestos de fórmula general (I) son útiles como medicamentos.

Son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades y/o trastornos mediados por la subunidad $\alpha 2\delta$, especialmente la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 de canales de calcio activados por voltaje y/o el transportador de noradrenalina (NET). En este sentido, los compuestos de fórmula (I) son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de dolor, especialmente dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor crónico u otros estados de dolor que implican alodinia y/o hiperalgesia, depresión, ansiedad y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

Los compuestos de fórmula (I) son especialmente adecuados para el tratamiento de dolor, dolor de medio a grave, dolor visceral, dolor crónico, dolor por cáncer, migraña, dolor inflamatorio, dolor agudo o dolor neuropático, alodinia o hiperalgesia. Esto puede incluir alodinia mecánica o hiperalgesia térmica.

El dolor se define por la International Association for the Study of Pain (IASP) como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o posible, o descrita en cuanto a tal daño (IASP, Classification of chronic pain, 2ª edición, IASP Press (2002), 210). Aun cuando el dolor es siempre subjetivo sus causas o síndromes pueden clasificarse.

En una realización preferida se usan compuestos de la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de alodinia y más específicamente alodinia mecánica o térmica.

En otra realización preferida se usan compuestos de la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de hiperalgesia.

En aún otra realización preferida se usan compuestos de la invención para el tratamiento y/o la profilaxis de dolor neuropático y más específicamente para el tratamiento y/o la profilaxis de hiperpatía.

Un aspecto relacionado de la invención se refiere al uso de compuestos de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos y enfermedades mediados por la subunidad $\alpha 2\delta$, especialmente la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 de canales de calcio activados por voltaje y/o el transportador de noradrenalina (NET), tal como se explicó anteriormente.

Otro aspecto relacionado de la invención se refiere a un método para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos y enfermedades mediados por la subunidad $\alpha 2\delta$, especialmente la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 de canales de calcio activados por voltaje y/o el transportador de noradrenalina (NET), tal como se explicó anteriormente que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula general (I) a un sujeto que lo necesita.

Otro aspecto de la invención es una composición farmacéutica, que comprende al menos un compuesto de fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable, profármaco, isómero o solvato del mismo, y al menos un portador, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica de la invención puede formularse como un medicamento en diferentes formas farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto que se une a la subunidad $\alpha 2\delta$, especialmente la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 de canales de calcio activados por voltaje y/o el transportador de noradrenalina (NET) y opcionalmente al menos una sustancia activa adicional y/u opcionalmente al menos una sustancia auxiliar.

Los aditivos o sustancias auxiliares pueden seleccionarse de portadores, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, cargas, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores del aroma tales como azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de supositorios, esto puede implicar ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o portadores para aplicación parenteral. La selección de estos aditivos y/o materiales auxiliares y las cantidades que van a usarse dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

La composición farmacéutica según la invención puede adaptarse a cualquier forma de administración, ya sea por vía oral o parenteral, por ejemplo pulmonar, por vía nasal, por vía rectal y/o por vía intravenosa.

Preferiblemente, la composición es adecuada para administración oral o parenteral, más preferiblemente para administración oral, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intratecal, rectal, transdérmica, transmucosa o nasal.

La composición de la invención puede formularse para administración oral en cualquier forma preferiblemente seleccionada del grupo que consiste en comprimidos, comprimidos recubiertos de azúcar, cápsulas, píldoras, gomas de mascar, polvos, gotas, geles, jugos, jarabes, disoluciones y suspensiones. La composición de la presente invención para administración oral puede estar también en forma de materiales multiparticulados, preferiblemente micropartículas, microcomprimidos, microgránulos o gránulos, opcionalmente comprimidos para dar un comprimido, cargados en una cápsula o suspendidos en un líquido adecuado. Los expertos en la técnica conocen líquidos adecuados.

- 10 Preparaciones adecuadas para aplicaciones parenterales son disoluciones, suspensiones, preparaciones secas reconstituibles o pulverizaciones.

Los compuestos de la invención pueden formularse como depósitos en forma disuelta o en parches, para aplicación percutánea.

15

Las aplicaciones en la piel incluyen pomadas, geles, cremas, lociones, suspensiones o emulsiones.

La forma preferida de aplicación rectal por medio de supositorios.

20

En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas están en forma oral, o bien sólida o bien líquida. Las formas de dosis adecuadas para administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o disoluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnicas tales como agentes de unión, por ejemplo jarabe, goma arábica, gelatina, sorbitol, tragacanto o polivinilpirrolidona; cargas, por ejemplo lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de preparación de comprimidos, por ejemplo estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

30

Las composiciones orales sólidas pueden prepararse por métodos convencionales de combinación, llenado o preparación de comprimidos. Pueden usarse operaciones de combinación repetidas para distribuir el agente activo por todas las composiciones empleando grandes cantidades de cargas. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos pueden prepararse por ejemplo mediante granulación en

35

húmedo o en seco y recubrirse opcionalmente según métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal, en particular con un recubrimiento entérico.

5 Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para administración parenteral, tal como disoluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en la forma de dosificación unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como agentes de carga, agentes tamponantes o tensioactivos.

10 Las formulaciones mencionadas se prepararán usando métodos convencionales tales como los descrito o a los que se hace referencia en las farmacopeas británica y estadounidense y textos de referencia similares.

15 La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores que se basan en la especie respetiva u otros factores, tales como edad, sexo, peso o grado de enfermedad y así sucesivamente. La dosificación diaria para seres humanos puede estar preferiblemente en el intervalo de desde 1 hasta 2000, preferiblemente de 1 a 1500, más preferiblemente de 1 a 1000 miligramos de sustancia activa que van a administrarse durante una o varias tomas al día.

20 Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos de determinadas realizaciones de la invención y no pueden considerarse que la restrinjan de ningún modo.

EJEMPLOS

25 En los siguientes ejemplos de preparación, se da a conocer la preparación de ambos compuestos intermedios así como compuestos según la invención.

Se usan las siguientes abreviaturas:

ACN: Acetonitrilo
30 Anh.: Anhidro
Ac.: Acuoso
Conc.: Concentración
CH: Ciclohexano
DCM: Diclorometano
35 DCE: 1,2-Dicloroetano
DEA: Dietilamina
DIAD: Azodicarboxilato de diisopropilo

DIBAL: Hidruro de diisobutilaluminio

DIPEA: *N,N*-Diisopropiletilamina

DMA: *N,N*-Dimetilacetamida

DMSO: Dimetilsulfóxido

5 EtOAc: Acetato de etilo

EtOH: Etanol

Ej.: Ejemplo

h: Hora(s)

HATU: Hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio

10 Hex: Hexano

HPLC: Cromatografía de líquidos de alta resolución

INT: Producto intermedio

IPA: Isopropanol

MeOH: Metanol

15 EM: Espectrometría de masas

Min: Minutos

PPh₃: Trifenilfosfina

Cuant.: Cuantitativo

Ret.: Retención

20 ta: Temperatura ambiente

Sat.: Saturado

TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio

TBAI: Yoduro de tetrabutilamonio

TEA: Trietilamina

25 TFA: Ácido trifluoroacético

THF: Tetrahidrofurano

XPhos: 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo

P: Peso

30 Se usaron los siguientes métodos para generar los datos de HPLC o HPLC-EM:

Método A: Columna Eclipse XDB-C18 4,6x150 mm, 5 µm; velocidad de flujo 1 ml/min;

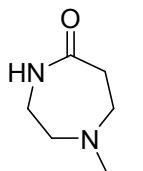
A: H₂O (TFA al 0,05%); B: ACN; Gradiente: del 5% al 95% de B en 7 min, isocrático el 95% de B 5 min.

35

Método B: Columna Zorbax SB-C18 2,1x50 mm, 1,8 μ m; velocidad de flujo 0,5 ml/min;
 A: H₂O (ácido fórmico al 0,1%); B: ACN (ácido fórmico al 0,1%); Gradiente: del 5% al
 95% de B en 4 min, isocrático el 95% de B 4 min.

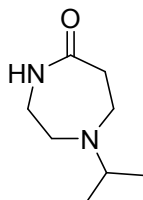
5 Síntesis de productos intermedios

INT 1: 1-Etil-1,4-diazepan-5-ona.



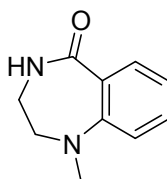
A una suspensión de sal de ácido 1,4-diazepan-5-ona-trifluoroacético (330 mg,
 10 1,44 mmol), K₂CO₃ (800 mg, 5,79 mmol) en ACN (15 ml), se le añadió yodoetano
 (250 mg, 1,60 mmol) y se calentó la mezcla a 55°C durante 14 h. Se enfrió la mezcla
 de reacción a ta y se filtró. Se concentró el filtrado a vacío, se trituro el residuo con
 DCM y se filtró el sólido para proporcionar el compuesto del título (132 mg,
 15 RMN (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,53 (sa, 1H), 3,17 (m, 2H), 2,49 (m, 4H), 2,46 (m,
 2H), 2,41 (q, J = 7 Hz, 2H), 0,94 (t, J = 7 Hz, 3H).

INT 2: 1-Isopropil-1,4-diazepan-5-ona.



20 Se preparó el compuesto en las condiciones usadas en INT 1 usando 2-yodopropano
 (rendimiento del 60%). ¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 6,57 (sa, 1H), 3,28 (m, 2H),
 2,91 (sept, J = 6,7 Hz, 1H), 2,63 (m, 6H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

INT 3: 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona.

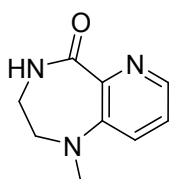


25 A una suspensión de 1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (410 mg,
 2,53 mmol) en DCE (20 ml), se le añadieron DIPEA (653 mg, 5,06 mmol),

paraformaldehído (296 mg, 9,35 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1,98 g, 9,35 mmol) y ácido acético (152 mg, 2,53 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 48 h. Se añadió disolución sat. de NaHCO_3 y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica sobre Na_2SO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. Se trituró el residuo con dietileter y se filtró y lavó el sólido con dietileter para proporcionar el compuesto del título (410 mg, rendimiento del 92%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ ppm: 8,37 (sa, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 3,36 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,84 (s, 3H).

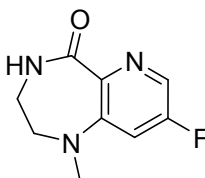
INT 4: 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona.



A una disolución de 3-fluoropicolinato de etilo (190 mg, 1,12 mmol) en DMA (2,2 ml), se le añadieron K_2CO_3 (310 mg, 2,24 mmol) y N1-metiletano-1,2-diamina (83 mg, 1,12 mmol) y se calentó la mezcla a 150°C en un tubo sellado durante 64 h. Se enfrió la mezcla de reacción a ta y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 20% de MeOH proporcionó el compuesto del título (56 g, rendimiento del 28%).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ ppm: 8,33 (m, 1H), 7,98 (sa, 1H), 7,32 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 3,45 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 2,89 (s, 3H).

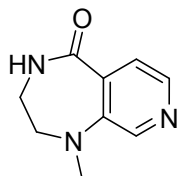
INT 5: 8-Fluoro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona.



Se trató 3,5-difluoropicolinato de metilo en las condiciones usadas en INT 4 para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 27%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ ppm: 8,62 (sa, 1H), 8,13 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,00 (s, 3H).

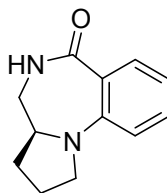
INT 6: 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,4-e][1,4]diazepin-5-ona.



Se trató 3-fluoroisonicotinato de metilo en las condiciones usadas en INT 4 para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 24%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8,29 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,80 (sa, 1H), 7,54 (m, 1H), 3,43 (m, 4H), 2,99 (s, 3H).

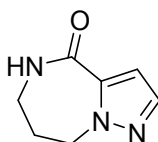
INT 7: (S)-1,2,3,3a,4,5-Hexahidro-6H-benzo[f]pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-6-ona.



Se trató 2-fluorobenzoato de metilo con (S)-pirrolidin-2-ilmetanamina en las condiciones usadas en INT 4 para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 25%).

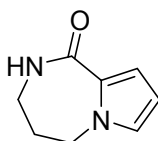
¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8,36 (sa, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,60 (m, 1H), 3,75 (m, 1H), 3,35 (m, 4H), 2,09 (m, 2H), 1,74 (m, 2H).

INT 8: 5,6,7,8-Tetrahidro-4H-pirazol[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona.



A una disolución de 1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (350 mg, 2,78 mmol) e bromhidrato de 3-bromopropano-1-amina (1,0 g, 4,58 mol) en una mezcla de ACN:THF (1:6, 7 ml), se le añadió 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (2,11 g, 13,88 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 18 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C y se le añadieron NaCl (1,0 g), agua (4,5 ml) y H₃PO₄ (al 85% en peso, 0,3 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min. Se eliminó el disolvente orgánico a vacío y se extrajo el residuo con DCM. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de CH al 100% de EtOAc proporcionó el compuesto del título (115 mg, rendimiento del 27%).

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD), δ ppm: 7,58 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 2 Hz, 1H), 4,56 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 2,34 (m, 2H).

INT 9: 2,3,4,5-Tetrahidro-1H-pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-1-ona.

a) 1-(3-Bromopropil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo: A una disolución 1H-pirrol-2-carboxilato de metilo (440 mg, 3,52 mmol) en DMSO (12 ml), se le añadió KOH (1,18 g, 21,10 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 1 h. Se añadió 1,3-dibromopropano (7,10 g, 35,2 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 24 h. Se añadió agua, se extrajo con EtOAc y se concentró la fase orgánica a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de CH al 100% de EtOAc proporcionó el compuesto del título (830 mg, rendimiento del 96%). HPLC (método B): Ret., 5,15 min; ESI⁺-EM *m/z*, 246,0 (M+H).

b) 1-(3-Azidopropil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo: A una disolución del compuesto preparado en la etapa a) (805 mg, 3,27 mmol) en DMF (15 ml), se le añadieron NaN₃ (425 mg, 6,54 mmol) y TBAI (121 mg, 0,32 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 16 h. Se añadió agua, se extrajo la mezcla con EtOAc y se concentró la fase orgánica a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de CH al 100% de EtOAc, proporcionó el compuesto del título (545 mg, rendimiento del 80%). HPLC (método B): Ret., 4,96 min; ESI⁺-EM *m/z*, 209,1 (M+H).

c) 1-(3-Aminopropil)-1H-pirrol-2-carboxilato de metilo: A una disolución del compuesto preparado en la etapa b) (500 mg, 2,40 mmol) en MeOH (6 ml), se le añadió paladio sobre carbono (al 5% en peso, 120 mg, 0,05 mmol) y se agitó la mezcla a ta bajo atmósfera de H₂ durante 3 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite y se concentró el filtrado a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 40% de MeOH, proporcionó el compuesto del título (335 mg, rendimiento del 77%). HPLC (método B): Ret., 0,40 min; ESI⁺-EM *m/z*, 183,1 (M+H).

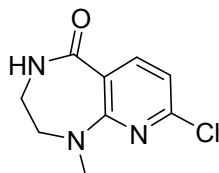
d) Compuesto del título: A una disolución del compuesto preparado en la etapa c) (300 mg, 1,64 mmol) en EtOH (6 ml), se le añadió NaOMe (445 mg, 8,23 mmol) y se calentó la mezcla a 90°C en un tubo sellado durante 5 h. Se enfrió la mezcla de reacción a ta y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía

ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 35% de MeOH proporcionó el compuesto del título (175 mg, rendimiento del 70%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ ppm: 7,58 (sa, 1H), 8,06 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,12 (m, 1H), 4,15 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,12 (m, 2H).

5

INT 10: 8-Cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona.



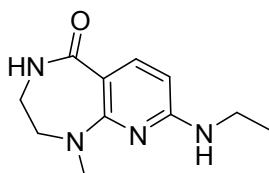
a) (2-(2,6-Dicloronicotinamido)etil)(metil)carbamato de terc-butilo: A una disolución de cloruro de 2,6-dicloronicotinoilo (24,5 g, 11,67 mmol) en THF (18 ml) a 0°C, se le añadieron una disolución de (2-aminoetil)(metil)carbamato de terc-butilo (1,90 g, 10,90 mmol) en THF (27 ml) y TEA (5,64 ml, 40,50 mmol). Se agitó la mezcla a 0°C durante 10 min y después a ta durante 2,5 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM, se secó con Na_2SO_4 y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de CH al 100% de EtOAc, proporcionó el compuesto del título (2,9 g, rendimiento del 76%). HPLC (método B): Ret., 4,49 min; ESI⁺-EM m/z , 370,0 (M+Na).

b) Clorhidrato de 2,6-dicloro-N-(2-(metilamino)etil)nicotinamida: A una disolución del compuesto preparado en la etapa a) (2,9 g, 8,33 mmol) en dioxano (15 ml), se le añadió HCl (disolución en dioxano 4 M, 31,2 ml, 125 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 2 h. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad a vacío para proporcionar el compuesto del título como clorhidrato (2,3 g, rendimiento cuant.). HPLC (método B): Ret., 0,40 min; ESI⁺-EM m/z , 248,1 (M+H).

c) Compuesto del título: A una mezcla del compuesto preparado en la etapa b) (1,2 g, 3,74 mmol) y CsF (2,84 g, 18,69 mmol) en DMF (125 ml) bajo atmósfera de Ar, se le añadió TEA (1,25 ml, 8,97 mmol) y se calentó la mezcla a 75°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción a ta y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 40% de MeOH, proporcionó el compuesto del título (729 mg, rendimiento del 92%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ ppm: 8,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,26 (sa, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,65 (m, 2 H), 3,54 (m, 2H), 3,19 (s, 3H).

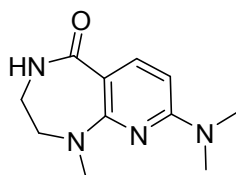
INT 11: 8-(Etilamino)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona.



Se irradió una mezcla de 8-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona (INT 10, 95 mg, 0,45 mmol) y etilamina (disolución al 70% en agua, 2,75 ml, 34,1 mmol) con microondas a 130°C durante 2 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 40% de MeOH, para proporcionar el compuesto del título (84 mg, rendimiento del 85%).

¹H-RMN (300 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8,15 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,19 (sa, 1H), 5,85 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,58 (sa, 1H), 3,58 (m, 2 H), 3,49 (m, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

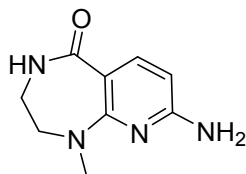
INT 12: 8-(Dimetilamino)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona.



Se trató 8-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona (INT 10, 45 mg, 0,21 mmol) con dimetilamina (disolución al 40% en agua, 2,0 ml, 16,16 mmol) en las condiciones usadas en INT 11 para proporcionar el compuesto del título (42 mg, rendimiento del 90%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ ppm: 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,43 (sa, 1H), 5,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,56 (m, 2 H), 3,46 (m, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,08 (s, 6H).

INT 13: 8-Amino-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona.

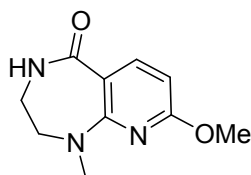


Se cargó un tubo Schlenk seco con Pd₂(dba)₃ (87 mg, 0,094 mmol), [1,1'-bifenil]-2-ildiciclohexilfosfano (79 mg, 0,22 mmol) y 8-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona (INT 10, 400 mg, 1,89 mmol). Se evacuó el tubo Schlenk y llenó de nuevo con Ar. Se añadieron THF desgasificado (3,4 ml) y bis(trimetilsilil)amida de litio (disolución 1 M en THF, 4,72 ml, 4,72 mmol) y se calentó

la mezcla a 70°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción a ta, se añadió una disolución de TBAF (1 M en THF, 5,67 ml, 5,67 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 30 min. Se añadió DCM, se lavó con agua, se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 20% de MeOH, proporcionó el compuesto del título (292 mg, rendimiento del 80%).

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD), δ ppm: 7,99 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,61 (m, 2 H), 3,48 (m, 2H), 3,18 (s, 3H).

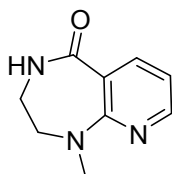
INT 14: 8-Metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona.



A una disolución de 8-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona (INT 10, 500 mg, 2,36 mmol) en MeOH (17 ml), se le añadió NaOMe (766 mg, 14,17 mmol) y se irradió la mezcla con microondas a 110°C durante 2 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 30% de MeOH, para proporcionar el compuesto del título (440 mg, rendimiento del 90%).

¹H-RMN (300 MHz, CD₃OD), δ ppm: 8,09 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,63 (m, 2 H), 3,47 (m, 2H), 3,22 (s, 3H).

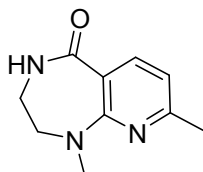
INT 15: 1-Metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona.



A una disolución de 8-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona (INT 10, 550 mg, 2,60 mmol) en THF (12 ml), se le añadió paladio sobre carbono (al 5% en peso, 221 mg, 0,10 mmol) y se enfrió la mezcla a 0°C en un tubo sellado. Se añadió trietilsilano (1,51 g, 13,0 mmol), se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 5 min y después a ta durante 16 h. Se filtró la mezcla de reacción a través de una almohadilla de celite y se concentró el filtrado a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 30% de MeOH, proporcionó el compuesto del título (378 mg, rendimiento del 82%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ ppm: 8,32 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 4,6$ Hz, 1H), 8,21 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1H), 7,01 (sa, 1H), 6,75 (dd, $J_1 = 4,6$ Hz, $J_2 = 7,6$ Hz, 1H), 3,62 (m, 2 H), 3,54 (m, 2H), 3,16 (s, 3H).

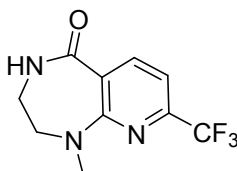
5 **INT 16: 1,8-Dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona.**



A una mezcla de 8-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona (INT 10, 50 mg, 0,23 mmol), ácido metilborónico (16 mg, 0,27 mmol), $\text{Pd}(\text{Ph}_3)_4$ (27 mg, 0,024 mmol) y K_2CO_3 (98 mg, 0,71 mmol) bajo Ar, se le añadió dioxano desgasificado (1,2 ml) y se calentó la mezcla a 130°C en un tubo sellado durante 48 h. Se enfrió la mezcla de reacción a ta y se filtró a través de una almohadilla de celite. Se concentró el filtrado a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de Hex hasta el 100% de acetona, para proporcionar el compuesto del título (45 mg, rendimiento del 77%).

15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3), δ ppm: 8,15 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,56 (sa, 1H), 3,61 (m, 2 H), 3,53 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).

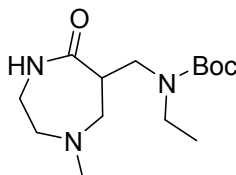
INT 17: 1-Metil-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona.



20 Se preparó el compuesto del título siguiendo la secuencia usada en INT 10 y partiendo de cloruro de 2-cloro-6-(trifluorometil)nicotinoílo.

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3), δ ppm: 8,38 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,96 (sa, 1H), 3,70 (m, 2 H), 3,58 (m, 2H), 3,23 (s, 3H).

25 **INT 18: Etil((1-metil-5-oxo-1,4-diazepan-6-il)metil)carbamato de terc-butilo.**



a) 4-(4-Metoxibencil)-5-oxo-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo: A una disolución de 5-oxo-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 4,67 mmol) en DMF (18 ml) enfriada a 0°C, se le añadió NaH (al 60% en aceite mineral, 280 mg, 7,0 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 45 min. Se añadieron cloruro de 4-metoxibencilo (1,1 g, 7,0 mmol) y TBAI (172 mg, 0,46 mmol) y se calentó la mezcla a 55°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción a ta, se añadió agua y se extrajo con EtOAc. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de Hex al 100% de EtOAc, proporcionó el compuesto del título (944 mg, rendimiento del 60%). ESI⁺-EM *m/z*, 357,1 (M+Na).

b) 4-(4-metoxibencil)-5-oxo-1,4-diazepano-1,6-dicarboxilato de 1-(terc-butil)-6-metilo: A una disolución del compuesto preparado en la etapa a) (650 mg, 1,94 mmol) en THF (11,5 ml) enfriado a -78°C bajo Ar, se le añadió lentamente bis(trimetilsilil)amida de litio (1 M en disolución de THF, 3,89 ml, 3,89 mmol) y se agitó la mezcla a -78°C durante 1 h. Se añadió carbonato de dimetilo (385 mg, 4,28 mmol) y se agitó la mezcla desde -78°C hasta 0°C durante 3 h. Se añadió agua, se extrajo la mezcla con EtOAc y se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de Hex al 100% de EtOAc, proporcionó el compuesto del título (660 mg, rendimiento del 87%). HPLC (método B): Ret., 4,94 min; ESI⁺-EM *m/z*, 393,2 (M+H).

c) 6-(Hidroximetil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo: A una suspensión del compuesto preparado en la etapa b) (528 mg, 1,34 mmol) y CaCl₂ (149 mg, 13,4 mmol) en MeOH (2,7 ml) enfriada a 0°C, se le añadió NaBH₄ (102 mg, 26,9 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 2 h y después, a ta durante 14 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se añadió una disolución de ácido cítrico 1 M hasta disolución completa. Se extrajo la fase ac. con DCM. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío, para proporcionar el compuesto del título (1,34 g, rendimiento cuant.) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC (método B): Ret., 4,53 min; ESI⁺-EM *m/z*, 365,2 (M+H).

d) 4-(4-Metoxibencil)-6-(((metilsulfonil)oxi)metil)-5-oxo-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo: A una disolución del compuesto preparado en la etapa c) (490 mg, 1,34 mmol) en DCM (9,5 ml) enfriada a 0°C, se le añadieron cloruro de metanosulfonilo (185 mg, 1,61 mmol) y TEA (272 mg, 2,69 mmol) y se agitó la mezcla

a 0°C durante 1 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se filtró y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título (580 mg, rendimiento cuant.) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC (método B): Ret., 4,99 min; ESI⁺-EM *m/z*, 465,1 (M+Na).

5

e) 6-((Etilamino)metil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo: Se trató el compuesto preparado en la etapa d) (657 mg, 1,48 mmol) con etilamina (disolución al 70% en agua, 3,11 ml, 38,6 mmol) y se calentó la mezcla a 130°C en un tubo sellado durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción a ta, se añadió
10 agua y se extrajo la mezcla con DCM. Se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título (515 mg, rendimiento del 89%) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC (método B): Ret., 3,81 min; ESI⁺-EM *m/z*, 392,2 (M+Na).

f) 6-(((Benciloxi)carbonil)(etil)amino)metil)-4-(4-metoxibencil)-5-oxo-1,4-diazepano-1-carboxilato de terc-butilo: A una disolución del compuesto preparado en la etapa e) (509 mg, 1,30 mmol) en DCM (7 ml) enfriado a 0°C bajo atmósfera de Ar, se le añadieron TEA (145 mg, 1,43 mmol) y cloroformiato de bencilo (228 mg, 1,34 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 16 h. Se añadió agua, se extrajo con DCM, se
20 secó con Na₂SO₄, se filtró y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de Hex al 100% de EtOAc, proporcionó el compuesto del título (556 mg, rendimiento del 81%). HPLC (método B): Ret., 6,42 min; ESI⁺-EM *m/z*, 526,3 (M+H).

g) Etil((1-(4-metoxibencil)-7-oxo-1,4-diazepano-6-il)metil)carbamato de bencilo: A una disolución del compuesto preparado en la etapa f) (720 mg, 1,37 mmol) en dioxano (2,5 ml), se le añadió disolución de HCl 4 M en dioxano (48, ml, 19,18 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 45 min. Se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título (630 mg, rendimiento cuant.) como clorhidrato que
30 se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC (método B): Ret., 4,26 min; ESI⁺-EM *m/z*, 426,2 (M+H).

h) Etil((4-(4-metoxibencil)-1-metil-5-oxo-1,4-diazepano-6-il)metil)carbamato de bencilo: A una disolución del compuesto preparado en la etapa g) (239 mg, 0,51 mmol) en DCE (9,6 ml), se le añadieron DIPEA (134 mg, 1,03 mmol), paraformaldehído (60 mg, 1,91 mmol), NaBH(OAc)₃ (406 mg, 1,91 mmol) y ácido acético (31 mg, 0,51 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 64 h. Se

35

añadió disolución sat. de NaHCO_3 , se extrajo con DCM, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 20% de MeOH, proporcionó el compuesto del título (207 mg, rendimiento del 91%).

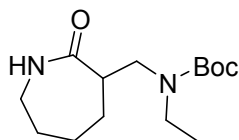
- 5 ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ ppm: 7,37 (m, 5H), 7,18 (m, 2H), 6,85 (m, 2H), 5,15 (m, 2H), 4,52 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,59 (m, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 2,21 (m, 3H), 1,90 (m, 2H), 1,15 (m, 3H).

- i) **6-((Etilamino)metil)-1-metil-1,4-diazepano-5-ona:** Se calentó una mezcla del compuesto preparado en la etapa h) (100 mg, 0,22 mmol), TFA (1,67 ml, 21,61 mmol) y ácido metanosulfónico (33 mg, 0,34 mmol) a 82°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción a ta, se añadió MeOH y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título (83 mg, rendimiento del 96%) como sal de trifluoroacetato, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC (método B): Ret., 0,42 min; ESI^+ -EM m/z , 186,1(M+H).
- 15

- j) **Compuesto del título:** A una disolución del compuesto preparado en la etapa i) (80 mg, 0,21 mmol) en DCE (1,2 ml) enfriado a 0°C , se le añadieron TEA (85 mg, 0,84 mmol), una disolución de dicarbonato de di-terc-butilo (69 mg, 0,31 mmol) en DCE (04, ml) y DMAP (1,3 mg, 0,01 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 20 h. Se eliminó el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 40% de MeOH proporcionó el compuesto del título (45 mg, rendimiento del 75%).
- 20

- ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ ppm: 6,06 (sa, 1H), 3,46 (m, 3H), 3,32 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 2,97 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,21 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,12 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).
- 25

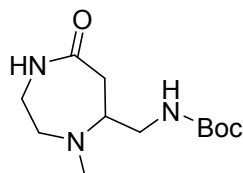
INT 19: Etil((2-oxozepan-3-il)metil)carbamato de terc-butilo



- 30 Se preparó siguiendo la secuencia usada en INT 18 a partir de azepan-2-ona.

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ ppm: 5,90 (sa, 1H), 3,34 (m, 6H), 2,84 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,80 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,34 (m, 2H), 1,09 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

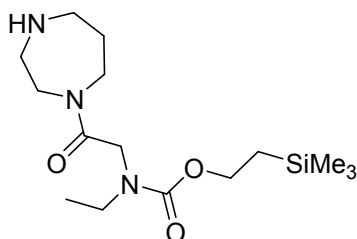
INT 20: ((4-Metil-7-oxo-1,4-diazepan-5-il)metil)carbamato de terc-butilo.



A una disolución de 2-oxo-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de terc-butilo (1,0 g, 5,73 mmol) en MeOH (11,5 ml), se le añadió N1-metiletano-1,2-diamina (425 mg, 5,73 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 48 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 40% de MeOH, para proporcionar el compuesto del título (617 mg, rendimiento del 41%).

¹H-RMN (500 MHz, CD₃OD), δ ppm: 3,45 (m, 2H), 3,26 (m, 1H), 3,16 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 2,85 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,58 (s, 3H).

INT 21: (2-(1,4-Diazepan-1-il)-2-oxoetil)(etil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo.



a) N-Etil-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)glicina: A una disolución de sal de trifluoroacetato de N-etiloglicina (646 mg, 2,27 mmol) en DCM (5 ml), se le añadieron DIPEA (1,1 ml, 6,30 mmol) y una disolución de (2-(trimetilsilil)etil)carbonato de 4-nitrofenilo (900 mg, 3,18 mmol) en DCM (5 ml) y se agitó la mezcla a ta durante 64 h. Se añadió disolución sat. de NaHCO₃ y se lavó con DCM. Se trató la fase ac. con disolución de HCl 1 N hasta pH<4 y se extrajo con DCM. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 30% de MeOH proporcionó el compuesto del título (542 mg, rendimiento del 69%).

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃), δ ppm: 7,96 (sa, 1H), 4,22 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 1,12 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,04 (m, 2H), 0,06 (s, 9H).

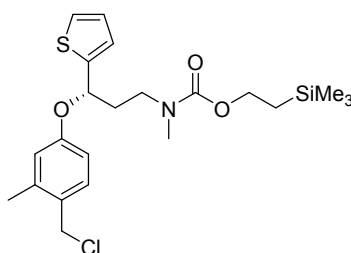
b) Compuesto del título: A una disolución del compuesto preparado en la etapa a) (250 mg, 1,01 mmol) en DMF seco (3 ml), se le añadieron HATU (500 mg, 1,31 mmol) y una disolución de 1,4-diazepano (506 mg, 5,05 mmol) en DMF (2 ml) y se agitó la mezcla a ta durante 16 h. Se añadió disolución sat. de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante

cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 30% de MeOH proporcionó el compuesto del título (277 mg, rendimiento del 83%).

^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3), δ ppm: 4,16 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,38 (m, 4H), 2,21 (m, 4H), 1,12 (m, 3H), 1,00 (m, 2H), 0,04 (s, 9H).

5

INT 22: (S)-(3-(4-(Clorometil)-3-metilfenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo.



a) (S)-4-(3-((terc-Butoxicarbonil)(metil)amino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)-2-

10 **metilbenzoato de metilo:** A una disolución de (S)-(3-hidroxi-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de terc-butilo (2,15 g, 7,94 mmol) y 4-fluoro-2-metilbenzoato de metilo (2,67 g, 15,87 mmol) en DMA (44 ml), se le añadió NaH (suspensión al 60% en aceite mineral, 476 mg, 11,91 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 h. Se añadió agua, se extrajo con EtOAc, se secó con Na_2SO_4 , se filtró y se
15 concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de CH al 100% de EtOAc proporcionó el compuesto del título (3,10 g, rendimiento del 93%). HPLC (método B): Ret., 6,65 min; ESI^+ -EM m/z , 442,1 (M+Na).

b) (S)-2-Metil-4-(3-(metil((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)amino)-1-(tiofen-2-

20 **il)propoxi)benzoato de metilo:** En un matraz de fondo redondo, se secó ZnBr_2 (5,5 g, 24,67 mmol) a vacío a 200°C durante 4 h. Una vez que el sólido alcanzó ta, se le añadió una disolución del compuesto obtenido en la etapa a) (2,07 g, 4,93 mmol) en DCM (49 ml) y se agitó la mezcla a ta bajo atmósfera de Ar durante 20 h. Se añadió agua y se agitó la mezcla durante 2 h. Se decantaron las fases, se extrajo la fase ac.
25 con DCM y la se concentró fase orgánica a vacío. Se disolvió el residuo en DCM (8,5 ml), se añadieron DIPEA (2,6 ml, 15,15 mmol) y una disolución de (2-(trimetilsilil)etil)carbonato de 4-nitrofenilo (1,6 g, 5,55 mmol) en DCM (8,5 ml) y se agitó la mezcla a ta durante 16 h. Se concentró la mezcla de reacción a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de CH al
30 100% de EtOAc proporcionó el compuesto del título (1,1 g, rendimiento del 47%). HPLC (método B): Ret., 7,18 min; ESI^+ -EM m/z , 486,1 (M+Na).

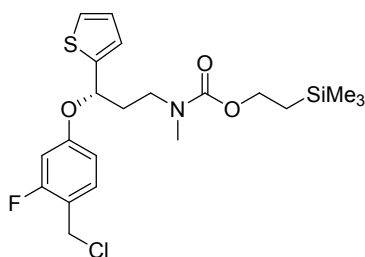
c) (S)-(3-(4-(Hidroximetil)-3-metilfenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo:

A una disolución del compuesto preparado en la etapa b) (103 mg, 0,22 mmol) en Et₂O (1,5 ml) a ta, bajo atmósfera de Ar, se le añadió hidruro de tri-terc-butoxialuminio y litio (disolución 1 M en THF, 1,5 ml, 1,5 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a ta durante 5 min, y después, se calentó a 50°C durante 16 h. Se enfrió la mezcla de reacción a 0°C, se añadieron lentamente EtOAc y disolución sat, de tartrato de potasio y sodio tetrahidratado y se agitó durante 45 min. Se decantaron las fases y se extrajo la fase ac. con EtOAc. Se secaron las fases orgánicas combinadas con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de CH al 100% de EtOAc proporcionó el compuesto del título (62 mg, rendimiento del 64%). HPLC (método B): Ret., 6,44 min; ESI⁺-EM *m/z*, 458,2 (M+Na).

d) Compuesto del título:

A una disolución del compuesto preparado en la etapa c) (174 mg, 0,40 mmol) en DCM (3,3 ml) enfriada a 0°C, se le añadieron DIPEA (103 mg, 0,80 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (59 mg, 0,52 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 16 h. Se añadió agua fría y se extrajo la mezcla con DCM. Se lavó la fase orgánica con disolución de salmuera fría, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC (método B): Ret., 7,53 min; ESI⁺-EM *m/z*, 476,1 (M+Na).

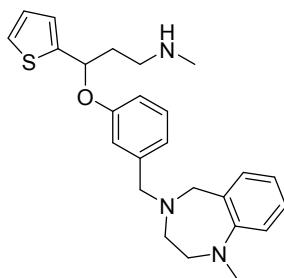
INT 23: (S)-(3-(4-(Clorometil)-3-fluorofenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo.



Se preparó el compuesto del título siguiendo la secuencia usada en INT 22 y partiendo de 2,4-difluorobenzoato de metilo.

Síntesis de ejemplos

Ejemplo 1: N-metil-3-(3-((1-metil-1,2,3,5-tetrahydro-4H-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)metil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina.



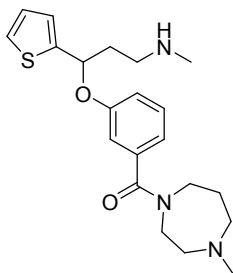
a) 3-(3-Cloro-1-(tiofen-2-il)propoxi)benzaldehído: A una disolución de 3-cloro-1-(tiofen-2-il)propan-1-ol (1,00 g, 5,66 mmol) en THF (10 ml), se le añadieron 3-hidroxibenzaldehído (0,69 g, 5,66 mmol) y PPh_3 (1,63 g, 6,23 mmol). Se enfrió la mezcla a 0°C y se añadió gota a gota DIAD (1,26 g, 6,23 mmol). Se calentó lentamente la mezcla de reacción a *ta* y se agitó durante 16 h. Se eliminó el disolvente a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de CH al 100% de EtOAc para proporcionar el compuesto del título (700 mg, rendimiento del 44%). HPLC (método B): Ret., 5,56 min; ESI^+ -EM *m/z*, 281,2 (M+H).

b) 4-(3-(3-Cloro-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina: A una disolución del compuesto preparado en la etapa a) (100 mg, 0,35 mmol) en DCE (5 ml), se le añadieron 1-metil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[e][1,4]diazepina (64 mg, 0,39 mmol), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (113 mg, 0,53 mmol) y DIPEA (55 mg, 0,42 mmol) y se agitó la mezcla a *ta* durante 16 h. Se añadió disolución sat. de NaHCO_3 , se extrajo la disolución con DCM y se concentró la fase orgánica a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de CH al 100% de EtOAc, proporcionó el compuesto del título (88 mg, rendimiento del 58%).

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3), δ ppm: 7,22 (m, 3H), 7,05 (m, 1H), 6,93 (m, 7H), 5,71 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,63 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,99 (m, 2H), 2,93 (m, 2H), 2,92 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 2,33 (m, 1H).

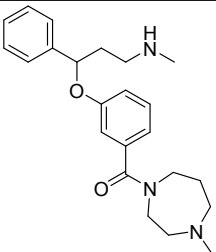
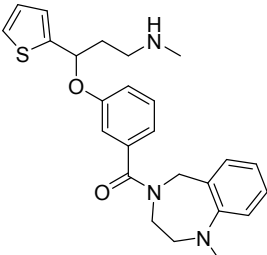
c) Compuesto del título: A una disolución del compuesto obtenido en la etapa b) (88 mg, 0,20 mmol) en EtOH (0,2 ml), se le añadió metilamina (disolución al 40% en agua, 1,0 ml, 1,34 mmol) y se calentó la mezcla en un tubo sellado a 100°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla a *ta* y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 20% de MeOH, proporcionó el compuesto del título (43 mg, rendimiento del 50%). HPLC (método A): Ret., 4,89 min; ESI^+ -EM *m/z*, 422,3 (M+H).

Ejemplo 2: (4-Metil-1,4-diazepan-1-il)(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)metanona.

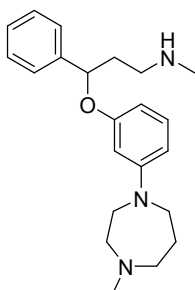


- 5 **a) 3-(3-Cloro-1-(tiofen-2-il)propoxi)benzoato de metilo:** Se trató 3-cloro-1-(tiofen-2-il)propan-1-ol con 3-hidroxibenzoato de metilo en las condiciones usadas en el ej. 1 etapa a), calentando a 50°C durante 16 h para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 51%). HPLC (método B): Ret., 5,80 min; ESI⁻-EM *m/z*, 309,1 (M-H).
- 10 **b) Ácido 3-(3-cloro-1-(tiofen-2-il)propoxi)benzoico:** A una disolución del compuesto preparado en la etapa a) (1,0 g, 3,22 mmol) en MeOH (32 ml), se le añadió LiOH monohidratado (810 mg, 19,31 mmol) y se calentó la mezcla a 100°C durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción a ta, se añadió solución de ácido cítrico hasta pH = 5 y se extrajo con DCM para proporcionar el compuesto del título, que se usó en la siguiente
- 15 etapa sin purificación adicional (rendimiento cuant.). HPLC (método B): Ret., 5,14 min; ESI⁺-EM *m/z*, 319,0 (M+Na).
- c) (3-(3-Cloro-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)(4-metil-1,4-diazepan-1-il)metanona:** A una disolución del compuesto preparado en la etapa b) (130 mg, 0,43 mmol) en DCM
- 20 (2 ml), se le añadió HATU (183 mg, 0,48 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 30 min. Se añadieron DIPEA (62 mg, 0,48 mmol) y 1-metil-1,4-diazepano (50 mg, 0,43 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 16 h. Se añadió DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 10% de MeOH,
- 25 proporcionó el compuesto del título (128 mg, rendimiento del 74%). HPLC (método B): Ret., 4,04 min; ESI⁺-EM *m/z*, 393,1 (M+H).
- d) Compuesto del título:** Se trató el compuesto preparado en la etapa c) con las condiciones usadas en el ej. 1 etapa c para proporcionar el compuesto del título
- 30 (rendimiento del 34%). HPLC (método A): Ret., 4,11 min; ESI⁺-EM *m/z*, 388,2 (M+H).

Se usó este método para la preparación de los ej. 3 y 4, usando materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	EM
3		(4-Metil-1,4-diazepan-1-il)(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)metanona	A	4,14	
4		(1-Metil-1,2,3,5-tetrahidro-4H-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)metanona	A	6,00	436,2 (M+H)

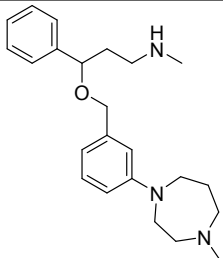
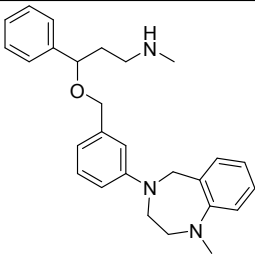
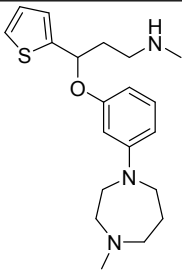
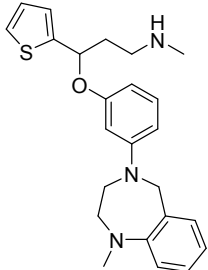
5 Ejemplo 5: N-Metil-3-(3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenoxi)-3-fenilpropan-1-amina.

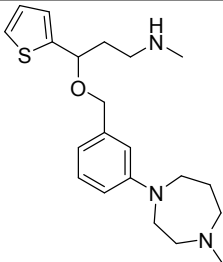


a) Metil(3-(3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de terc-butilo: Se agitó una mezcla de Cul (25 mg, 0,13 mmol) y L-prolina (23 mg, 0,19 mmol) en DMSO seco (1,2 ml) a ta bajo atmósfera de Ar durante 15 min. Se añadieron (3-(3-yodofenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de terc-butilo (322 mg, 0,69 mmol), K₂CO₃ (182 mg, 1,31 mmol) y 1-metil-1,4-diazepano (75 mg, 0,65 mmol) y se calentó la mezcla a 100°C durante 42 h. Se enfrió la mezcla de reacción a ta, se añadió DCM, se lavó con agua y disolución sat. de NH₄Cl. Se concentró la fase orgánica a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de Hex al 100% de acetona, para proporcionar el compuesto del título (78 mg, rendimiento del 26%). HPLC (método A): Ret., 6,93 min; ESI⁺-EM *m/z*, 454,3 (M+H).

b) Compuesto del título: A una disolución del compuesto preparado en la etapa a) (9 mg, 0,020 mmol) en dioxano (0,1 ml), se le añadió una disolución de HCl 4 M en dioxano (0,14 ml, 0,55 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 1 h. Se concentró la mezcla de reacción hasta sequedad a vacío. Se añadió DCM, se lavó con disolución
5 ac. de Na₂CO₃ al 10% y se concentró para proporcionar el compuesto del título (7 mg, rendimiento cuant.). HPLC (método A): Ret., 4,55 min; ESI⁺-EM *m/z*, 354,2 (M+H).

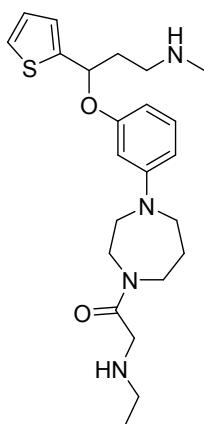
Se usó este método para la preparación de los ej. 6 a 10, usando materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	EM
6		N-Metil-3-((3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)bencil)oxi)-3-fenilpropan-1-amina	A	4,74	368,2 (M+H)
7		N-Metil-3-((3-(1-metil-1,2,3,5-tetrahydro-4H-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)bencil)oxi)-3-fenilpropan-1-amina	A	6,39	416,2 (M+H)
8		N-Metil-3-(3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina	A	4,47	360,2 (M+H)
9		N-Metil-3-(3-(1-metil-1,2,3,5-tetrahydro-4H-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina	A	6,07	408,2 (M+H)

10		N-Metil-3-((3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina	A	4,62	374,2 (M+H)
----	---	---	---	------	-------------

Se usó Teoc en los ej. 8 a 10 como grupo protector.

Ejemplo 11: 2-(Etilamino)-1-(4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi) fenil)-1,4-diazepan-1-il)etan-1-ona.

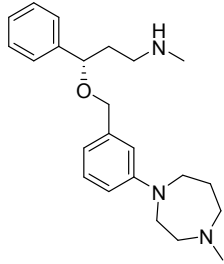
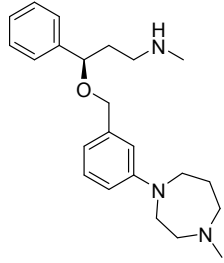


a) (3-(3-(4-(N-Etil-N-((2-(trimetilsilil)etoxi)carbonil)glicil)-1,4-diazepan-1-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo: Se calentó una mezcla de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (18 mg, 0,019 mmol), XPhos (37 mg, 0,07 mmol), terc-butóxido de sodio (52 mg, 0,54 mmol), (2-(1,4-diazepan-1-il)-2-oxoetil)(etil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (INT 21, 153 mg, 0,46 mmol) y (3-(3-yodofenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (200 mg, 0,38 mmol) en dioxano (2 ml) a 130°C en un tubo sellado durante 20 h bajo atmósfera de Ar. Se enfrió la mezcla de reacción a ta, se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró la disolución a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 30% de MeOH, proporcionó el compuesto del título (147 mg, rendimiento del 53%). HPLC (método B): Ret., 7,33 min; ESI^+ -EM m/z , 719,3 (M+H).

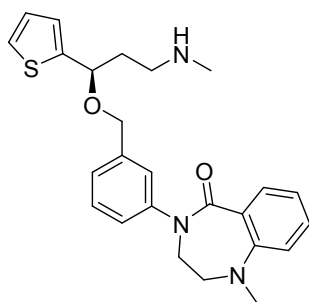
b) Compuesto del título: Se calentó una mezcla del compuesto preparado en la etapa a) (121 mg, 0,16 mmol) y CsF (256 mg, 1,68 mmol) en DMF (1 ml) a 90°C durante 90 min. Se enfrió la mezcla de reacción a ta, se añadió DCM, se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 30% de MeOH:0,05% de

NH₃ ac., proporcionó el compuesto del título (51 mg, rendimiento del 71%). HPLC (método A): Ret., 4,55 min; ESI⁺-EM *m/z*, 431,3 (M+H).

Se usó este método para la preparación de los ej. 12 y 13, usando materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	EM
12		(S)-N-Metil-3-((3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)bencil)oxi)-3-fenilpropan-1-amina	A	4,74	368,2 (M+H)
13		(R)-N-Metil-3-((3-(4-metil-1,4-diazepan-1-il)bencil)oxi)-3-fenilpropan-1-amina	A	4,74	368,2 (M+H)

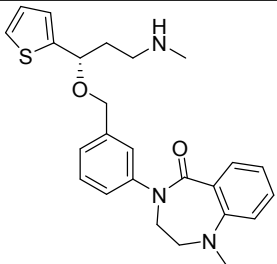
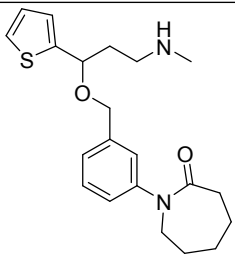
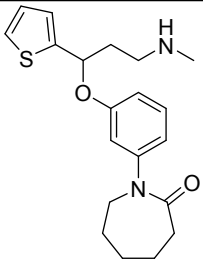
Ejemplo 14: (R)-1-Metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona.

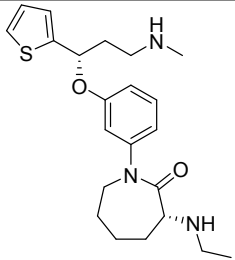
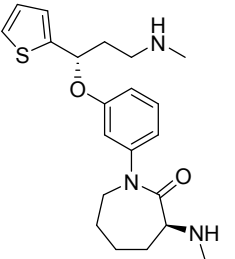
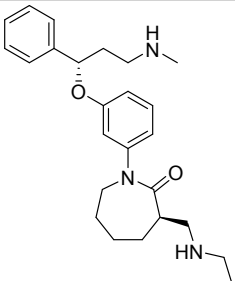
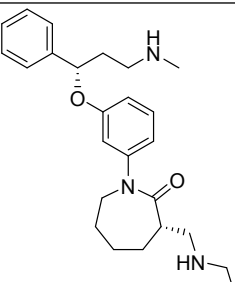
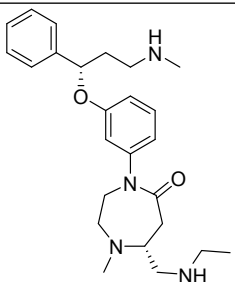
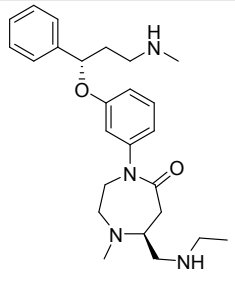


- 10 a) **(R)-Metil(3-((3-(1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de terc-butilo:** Se agitó una mezcla de
- 15 Cul (37 mg, 0,19 mmol) y N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (17 mg, 0,19 mmol) en dioxano (0,5 ml) a ta durante 20 min. Se añadieron una disolución de (R)-(3-((3-bromobencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de terc-butilo (135 mg, 0,30 mmol) en dioxano (0,5 ml), 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (INT 3, 54 mg, 0,30 mmol) y K₃PO₄ (130 mg, 0,61 mmol) y se calentó la mezcla a 130°C bajo atmósfera de Ar durante 20 h. Se enfrió la mezcla de reacción a ta y se eliminó el disolvente a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel

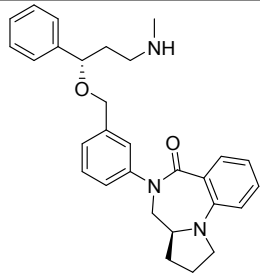
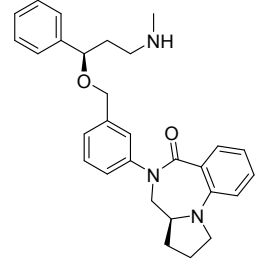
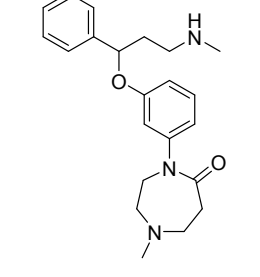
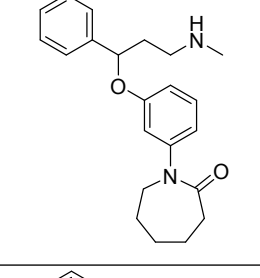
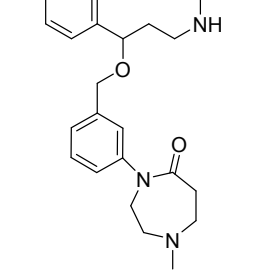
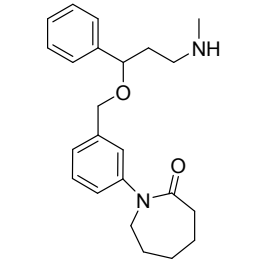
de sílice, gradiente de Hex al 100% de EtOAc proporcionó el compuesto del título (104 mg, rendimiento del 63%). HPLC (método B): Ret., 6,07 min; ESI⁺-EM *m/z*, 536,3 (M+H).

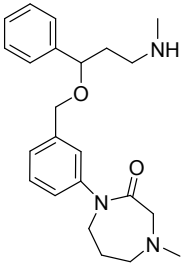
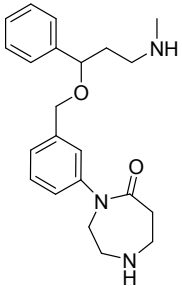
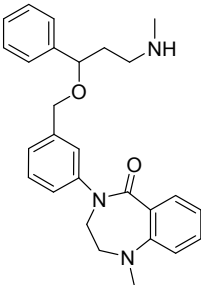
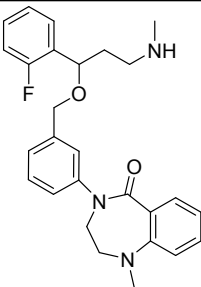
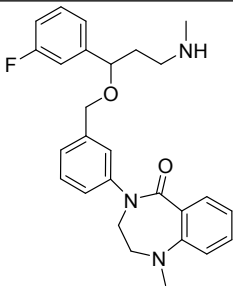
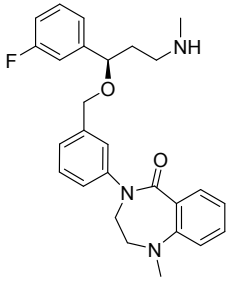
- 5 **b) Compuesto del título:** En un matraz de fondo redondo, se secó ZnBr₂ (210 mg, 0,93 mmol) a vacío a 200°C durante 3 h. Una vez que el sólido alcanzó ta, se le añadió una disolución del compuesto preparado en la etapa a) (100 mg, 0,18 mmol) en DCM (9 ml) y se agitó la mezcla a ta bajo atmósfera de Ar durante 20 h. Se añadió agua y se agitó la mezcla durante 45 min. Se decantaron las fases y se extrajo la fase ac. con
- 10 DCM. Se lavó la fase orgánica con disolución sat. de NaHCO₃ y salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del título (78 mg, rendimiento del 96%). HPLC (método A): Ret., 6,10 min; ESI⁺-HRMS *m/z*, 436,2 (M+H).
- 15 Se usó este método para la preparación de los ej. 15 a 87, usando materiales de partida adecuados:

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	EM
15		(S)-1-Metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,10	436,2 (M+H)
16		1-(3-((3-(Metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)azepan-2-ona	A	5,64	373,1 (M+H)
17		1-(3-((3-(Metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)azepan-2-ona	A	5,43	359,1 (M+H)

18		(R)-3-((Etilamino)-1-(3-((S)-3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)azepan-2-ona	A	4,54	402,2 (M+H)
19		(S)-3-((Etilamino)-1-(3-((S)-3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)azepan-2-ona	A	4,55	402,2 (M+H)
20		(R)-3-((Etilamino)metil)-1-(3-((S)-3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)azepan-2-ona	A	4,73	410,2 (M+H)
21		(S)-3-((Etilamino)metil)-1-(3-((S)-3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)azepan-2-ona	A	4,73	410,2 (M+H)
22		(R)-7-((Etilamino)metil)-1-metil-4-(3-((S)-3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,26	425,2 (M+H)
23		(S)-7-((Etilamino)metil)-1-metil-4-(3-((S)-3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,26	425,2 (M+H)

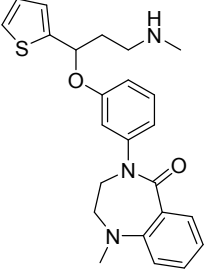
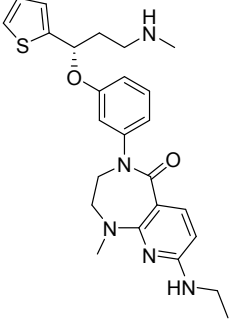
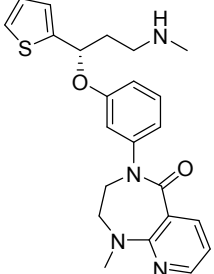
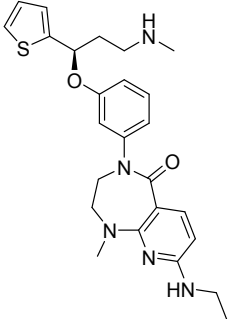
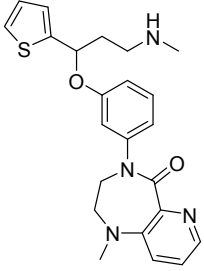
24		(S)-6-((Etilamino)metil)- 1-metil-4-(3-((S)-3- (metilamino)-1- fenilpropoxi)fenil)-1,4- diazepan-5-ona	A	3,95	425,2 (M+H)
25		(R)-6-((Etilamino)metil)- 1-metil-4-(3-((S)-3- (metilamino)-1- fenilpropoxi)fenil)-1,4- diazepan-5-ona	A	3,93	425,3 (M+H)
26		1-Metil-4-(3-((3- (metilamino)-1- fenilpropoxi)metil)fenil)- 1,2,3,4-tetrahidro-5H- pirido[3,2- e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,80	431,2 (M+H)
27		8-Fluoro-1-metil-4-(3- (3-(metilamino)-1- fenilpropoxi)metil)fenil)- 1,2,3,4-tetrahidro-5H- pirido[3,2- e][1,4]diazepin-5-ona	A	5,69	449,2 (M+H)
28		1-Metil-4-(3-((3- (metilamino)-1- fenilpropoxi)metil)fenil)- 1,2,3,4-tetrahidro-5H- pirido[3,4- e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,80	431,2 (M+H)
29		8-(Etilamino)-1-metil-4- (3-((3-(metilamino)-1- fenilpropoxi)metil)fenil)- 1,2,3,4-tetrahidro-5H- pirido[2,3- e][1,4]diazepin-5-ona	A	5,07	474,3 (M+H)

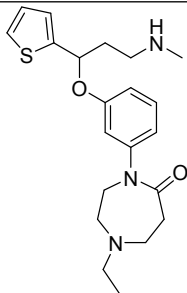
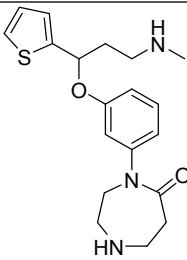
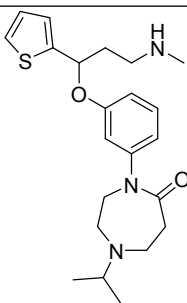
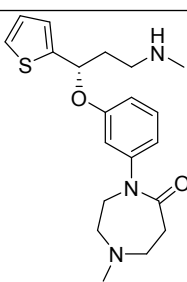
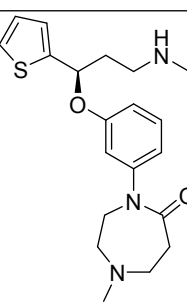
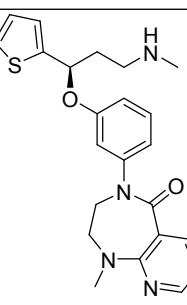
30		(S)-5-(3-(((S)-3-(1,2,3,3a,4,5-hexahydro-6H-benzo[f]pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-6-ona	A	6,63	456,3 (M+H)
31		(S)-5-(3-(((R)-3-(1,2,3,3a,4,5-hexahydro-6H-benzo[f]pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-6-ona	A	6,63	456,3 (M+H)
32		1-Metil-4-(3-(3-(1-fenilpropoksi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,19	
33		1-(3-(3-(Metilamino)-1-fenilpropoksi)fenil)azepan-2-ona	A	5,60	353,2 (M+H)
34		1-Metil-4-(3-((3-(1,4-diazepan-5-ona	A	4,33	382,2 (M+H)
35		1-(3-((3-(Metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)azepan-2-ona	A	5,79	367,2 (M+H)

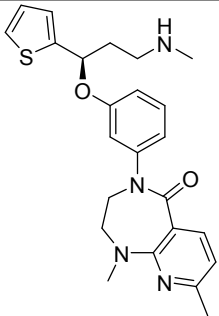
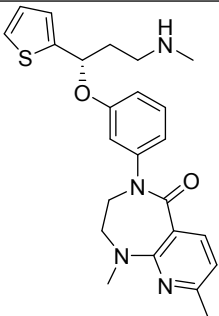
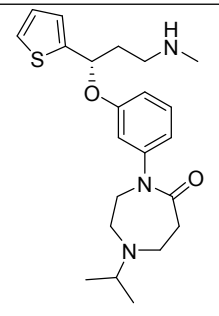
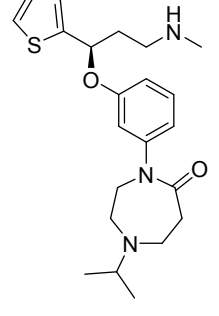
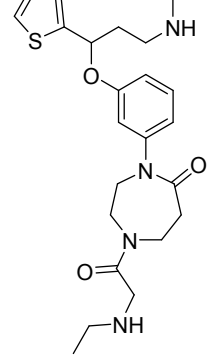
36		4-Metil-1-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,4-diazepan-2-ona	A	4,37	382,2 (M+H)
37		4-(3-((3-(Metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,29	368,2 (M+H)
38		1-Metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,22	430,2 (M+H)
39		4-(3-((1-(2-Fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)metil)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,24	448,2 (M+H)
40		4-(3-((1-(3-Fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)metil)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,30	448,2 (M+H)
41		(R)-4-(3-((1-(3-Fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)metil)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,30	448,2 (M+H)

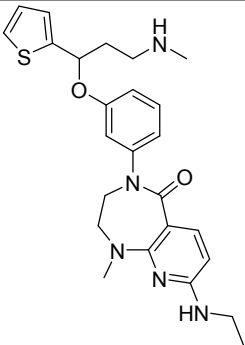
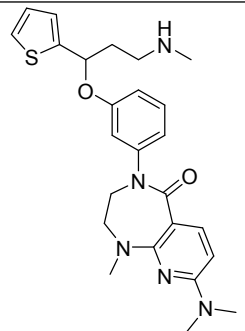
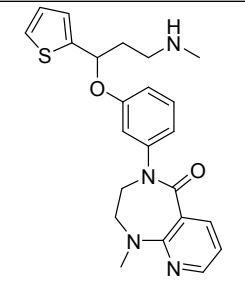
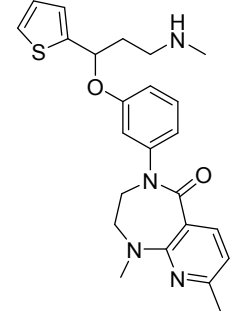
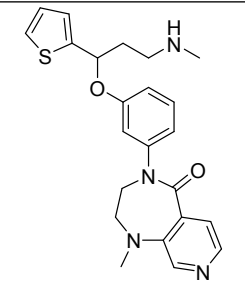
42		(S)-4-(3-((1-(3-Fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)metil)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetraidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,30	448,2 (M+H)
43		4-(3-((3-(Etilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetraidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,32	444,2 (M+H)
44		4-(3-((3-((2-Fluoroetil)amino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetraidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,28	462,2 (M+H)
45		1-Metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,77	431,3 (M+H)
46		1-Metil-4-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetraidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,10	430,3 (M+H)

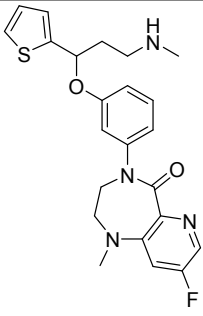
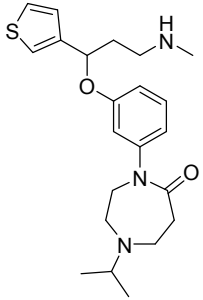
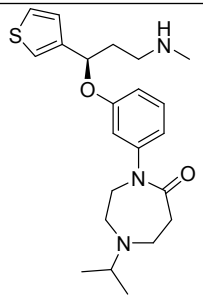
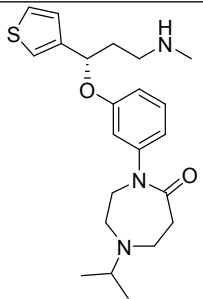
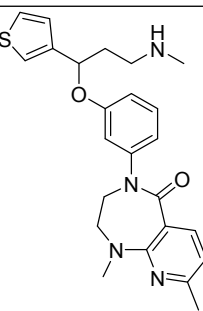
47		(R)-1-Metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,25	430,2 (M+H)
48		1,8-Dimetil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,82	445,2 (M+H)
49		(S)-1-Metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,25	430,2 (M+H)
50		1-Metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,02	374,2 (M+H)
51		1-Metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-3,4-dihidro-1H-benzo[e][1,4]diazepina-2,5-diona	A	5,46	436,1 (M+H)
52		4-Metil-1-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-2-ona	A	4,14	374,1 (M+H)

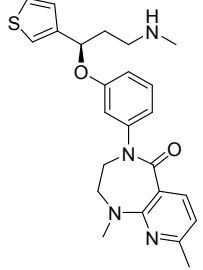
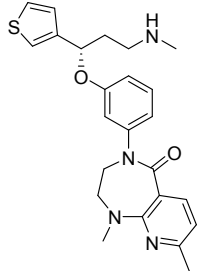
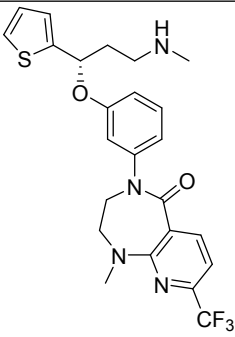
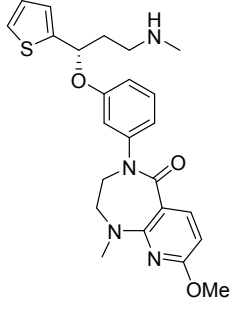
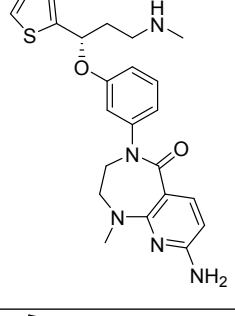
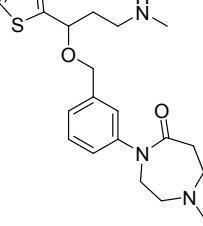
53		1-Metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	5,96	422,2 (M+H)
54		(S)-8-(Etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,84	466,2 (M+H)
55		(S)-1-Metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,48	423,2 (M+H)
56		(R)-8-(Etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,84	466,2 (M+H)
57		1-Metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,43	423,2 (M+H)

58		1-Etil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,11	388,2 (M+H)
59		4-(3-(3-(Metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	3,99	360,2 (M+H)
60		1-Isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,21	402,2 (M+H)
61		(S)-1-Metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,07	374,2 (M+H)
62		(R)-1-Metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,07	374,2 (M+H)
63		(R)-1-Metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidropirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,49	423,2 (M+H)

64		(R)-1,8-Dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,59	437,2 (M+H)
65		(S)-1,8-Dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,59	437,2 (M+H)
66		(S)-1-Isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,21	402,2 (M+H)
67		(R)-1-Isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,21	402,2 (M+H)
68		1-(Etilglicil)-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,19	445,2 (M+H)

69		8-(Etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,84	466,3 (M+H)
70		8-(Dimetilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	5,91	466,2 (M+H)
71		1-Metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,48	423,2 (M+H)
72		1,8-Dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,55	437,2 (M+H)
73		1-Metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,4-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,51	423,1 (M+H)

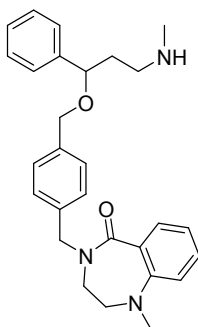
74		8-Fluoro-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona	A	5,37	441,1 (M+H)
75		1-Isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,21	402,2 (M+H)
76		(R)-1-Isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,21	402,2 (M+H)
77		(S)-1-isopropil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,21	402,2 (M+H)
78		1,8-Dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,61	437,2 (M+H)

79		(R)-1,8-Dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,61	437,2 (M+H)
80		(S)-1,8-Dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,61	437,2 (M+H)
81		(S)-1-Metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,53	491,1 (M+H)
82		(S)-8-Metoxi-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,17	453,1 (M+H)
83		(S)-8-Amino-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,45	438,2 (M+H)
84		1-Metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,18	388,2 (M+H)

85		1-Metil-4-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,08	438,2 (M+N a)
86		(R)-7-((Etilamino)metil)-1-metil-4-(3-((S)-3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,15	431,3 (M+H)
87		(S)-7-((Etilamino)metil)-1-metil-4-(3-((S)-3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,15	431,3 (M+H)

Se usó Teoc en los ej. 50 a 87 como grupo protector.

Ejemplo 88: 1-Metil-4-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona.



a) (3-((4-(Bromometil)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de terc-butilo: A una disolución de (3-hidroxi-3-fenilpropil)(metil)carbamato de terc-butilo (480 mg, 1,81 mmol) en DMF (10 ml) enfriada a 0°C, se le añadió NaH (145 mg, suspensión al 60% en aceite mineral, 3,62 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 30 min. Se añadió la mezcla de reacción gota a gota a una disolución de 1,4-bis(bromometil)benceno (1,43 g, 5,43 mmol) en DMF (10 ml) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 16 h. Se añadió cuidadosamente agua y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la fase

orgánica con Na₂SO₄ y se eliminó el disolvente a vacío. Purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de Hex al 100% de EtOAc, proporcionó el compuesto del título (165 mg, rendimiento del 20%). HPLC (método B): Ret., 6,54 min; ESI⁺-EM *m/z*, 470,1 (M+Na).

5

b) Metil(3-((4-((1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-benzo[e][1,4]diazepin-4-il)metil)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de terc-butilo: A una disolución de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona (INT 3, 40 mg, 0,23 mmol) en DMF (1 ml) enfriada at 0°C, se le añadió NaH (suspensión al 60% en aceite mineral, 18 mg, 0,45 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción de nuevo a 0°C, se añadió una disolución del compuesto preparado en la etapa a) (57 mg, 0,12 mmol) en DMF (1 ml) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 16 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con EtOAc. Se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de Hex al 100% de EtOAc, proporcionó el compuesto del título (36 mg, rendimiento del 52%). HPLC (método B): Ret., 6,27 min; ESI⁺-EM *m/z*, 566,3 (M+Na).

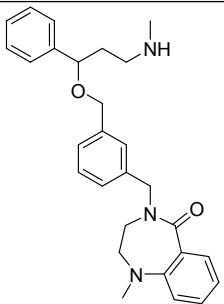
10

15

c) Compuesto del título: Se trató el compuesto preparado en la etapa b) con las condiciones usadas en el ej. 5 etapa b) para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 95%). HPLC (método A): Ret., 6,20 min; ESI⁺-EM *m/z*, 444,2 (M+H).

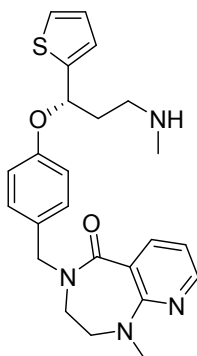
20

Se usó este método para la preparación del ej. 89, usando materiales de partida adecuados:

89		1-Metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,31	444,3 (M+H)
----	---	--	---	------	-------------

25

Ejemplo 90: (S)-1-Metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona.



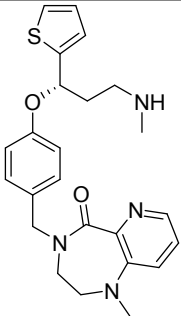
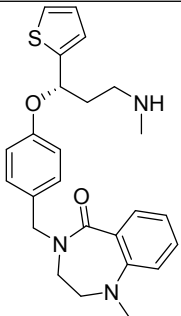
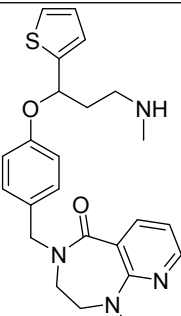
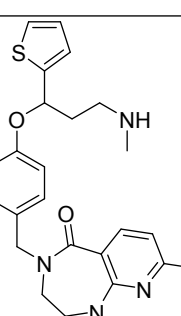
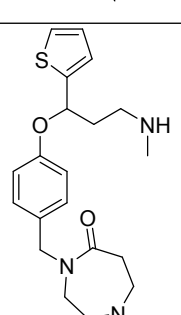
a) (S)-Metil(3-(4-((1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-4-il)metil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo: A una disolución de 1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona (INT 15, 378 mg, 2,13 mmol) en DMF (12 ml) enfriada at 0°C, se le añadió NaH (suspensión al 60% en aceite mineral, 116 mg, 2,99 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 30 min. Se enfrió la mezcla de reacción de nuevo a 0°C y se añadieron una disolución de (S)-3-(4-(clorometil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (1,50 g, 3,41 mmol) en DMF (8 ml) y TBAI (79 mg, 0,21 mmol) y se agitó la mezcla de reacción a ta durante 2 h. Se añadió agua, se extrajo la mezcla con EtOAc y se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de CH al 100% de EtOAc proporcionó el producto del título (919 mg, rendimiento del 74%). HPLC (método B): Ret., 6,01 min; ESI⁺-EM *m/z*, 603,2 (M+Na).

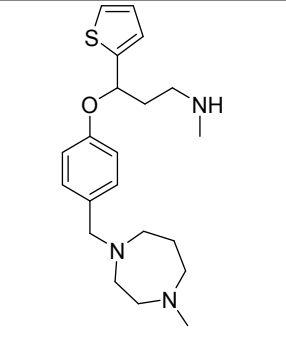
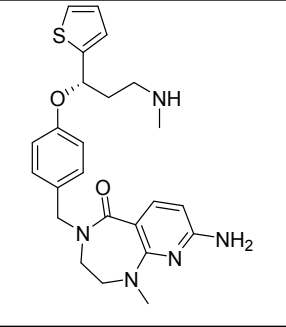
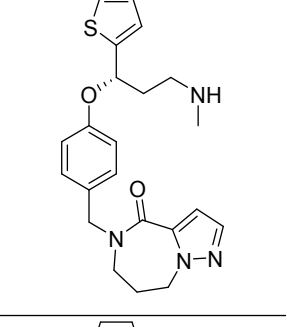
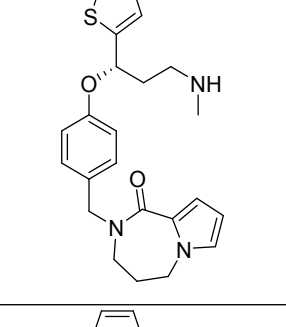
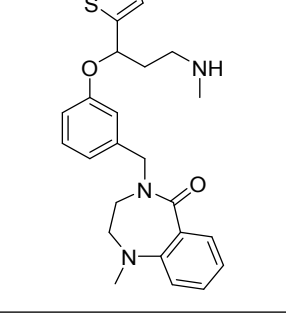
b) Compuesto del título: Se trató el compuesto obtenido en la etapa a) con las condiciones usadas en el ej. 11 etapa b) para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 82%). HPLC (método A): Ret., 4,51 min; ESI⁺-EM *m/z*, 437,2 (M+H).

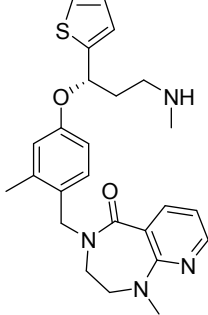
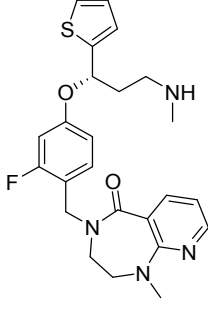
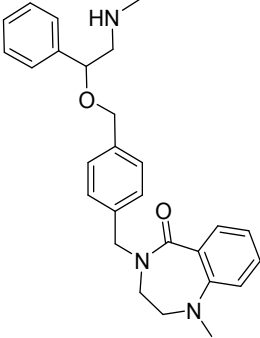
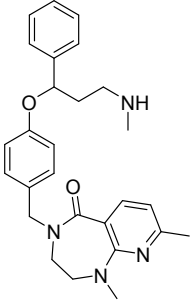
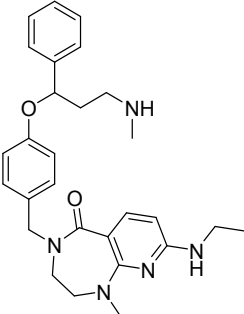
Se usó este método para la preparación de los Ej. 91 a 117, usando materiales de partida adecuados:

91		(S)-1,8-Dimetil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,57	451,2 (M+H)
----	--	--	---	------	-------------

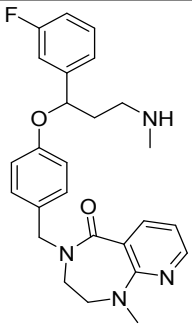
92		(S)-8-(Etilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,79	480,2 (M+H)
93		(S)-1-Metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-8-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,55	505,1 (M+H)
94		(S)-8-Metoxi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,09	467,2 (M+H)
95		(S)-8-(Dimetilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	5,74	480,2 (M+H)
96		(S)-1-Metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,4-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,49	437,1 (M+H)

97		(S)-1-Metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,2-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,50	437,2 (M+H)
98		(S)-1-Metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	5,78	
99		1-Metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,51	437,1 (M+H)
100		1,8-Dimetil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,57	451,2 (M+H)
101		1-Metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,4-diazepan-5-ona	A	4,14	388,2 (M+H)

102		N-Metil-3-(4-((4-metil-1,4-diazepan-1-il)metil)fenoksi)-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina	A	3,76	374,3 (M+H)
103		(S)-8-Amino-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,49	452,2 (M+H)
104		(S)-5-(4-(3-(Metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona	A	5,13	411,2 (M+H)
105		(S)-2-(4-(3-(Metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-pirrol[1,2-a][1,4]diazepin-1-ona	A	5,45	410,1 (M+H)
106		1-Metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	5,91	436,2 (M+H)

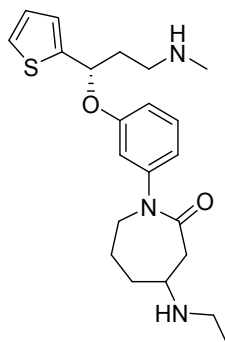
107		(S)-1-Metil-4-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,65	451,2 (M+H)
108		(S)-4-(2-Fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,54	455,1 (M+H)
109		1-Metil-4-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,09	452,3 (M+Na)
110		1,8-Dimetil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,72	445,3 (M+H)
111		8-(Etilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,86	474,3 (M+H)

112		1-Metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	5,98	430,2 (M+H)
113		1-Metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-benzo[e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,02	430,2 (M+H)
114		(S)-1-Metil-4-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,73	445,2 (M+H)
115		4-(4-(1-(4-Fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,70	449,3 (M+H)
116		(S)-4-(2-Fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,69	449,2 (M+H)

117		4-(4-(1-(3-Fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)benzil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,69	449,2 (M+H)
-----	---	--	---	------	-------------

Se usó Boc en los ej. 110 a 117 como grupo protector.

Ejemplo 118: (R)-4-(Etilamino)-1-(3-((S)-3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)azepan-2-ona y (S)-4-(etilamino)-1-(3-((S)-3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il) propoxi)fenil)azepan-2-ona.



a) (S)-(3-(3-(2,4-Dioxazepan-1-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo: Se trató azepano-2,4-diona (140 mg, 1,10 mmol) con (S)-(3-(3-bromofenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (518 mg, 1,10 mmol) en las condiciones usadas en el ej. 14 etapa a) para proporcionar el compuesto del título (90 mg, rendimiento del 16%). HPLC (método B): Ret., 5,80 min; ESI⁺-EM *m/z*, 539,2 (M+Na).

b) ((3S)-3-(3-(4-(Etilamino)-2-oxazepan-1-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo: A una suspensión del compuesto preparado en la etapa a) (90 mg, 0,17 mmol) en DCE (3,5 ml), se le añadieron DIPEA (23 mg, 0,17 mmol), etilamina (13 mg, 0,21 mmol), NaBH(OAc)₃ (74 mg, 0,34 mmol) y ácido acético (11 mg, 0,17 mmol) y se agitó la mezcla a ta durante 65 h. Se añadió DCM y se lavó con disolución sat. de NaHCO₃ y agua. Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM al 40% de MeOH, proporcionó el compuesto del título como una mezcla de dos diastereómeros (82 mg, rendimiento del 47%). HPLC (método A): Ret., 7,28 min; ESI⁺-EM *m/z*, 546,3 (M+H).

c) Compuesto del título: Se trató el compuesto preparado en la etapa b) con las condiciones usadas en el ej. 11 etapa b) para proporcionar el compuesto del título (rendimiento del 90%) como una mezcla de dos diastereómeros.

5

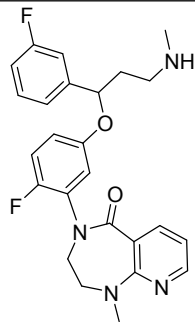
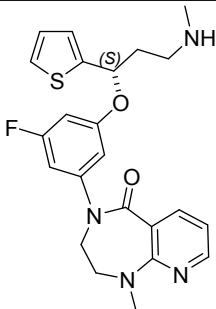
Se separaron los dos diastereómeros mediante HPLC semipreparativa. Condiciones: columna Chiralpak IC 250x4,6 mm; fase móvil, isocrático ACN:MeOH:DEA (90:10:0,4); flujo 1 ml/min; conc. 8,4 mg/ml; ret. 6,91 min (ej. 118a) y 7,86 min (ej. 118b).

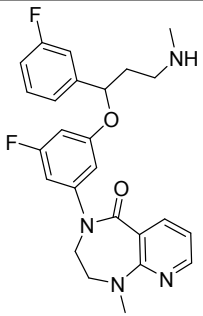
10 Ejemplo 118a: (R)-4-(Etilamino)-1-(3-((S)-3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)azepan-2-ona. HPLC (método A): Ret., 4,32 min; ESI⁺-EM *m/z*, 402,2 (M+H).

Ejemplo 118b: (S)-4-(Etilamino)-1-(3-((S)-3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)azepan-2-ona. HPLC (Método A): Ret., 4,32 min; ESI⁺-EM *m/z*, 402,2 (M+H).

15

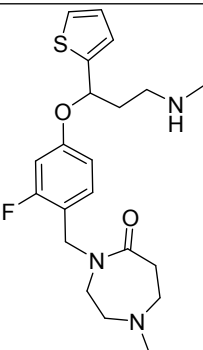
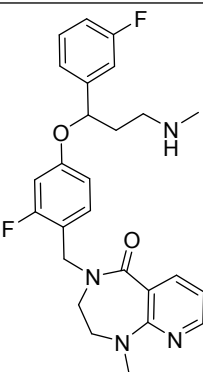
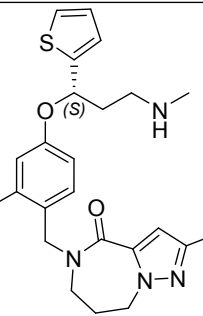
Se prepararon los ej. 119 a 121 mediante la secuencia de reacciones según los métodos descritos en el ej. 14 usando materiales de partida adecuados:

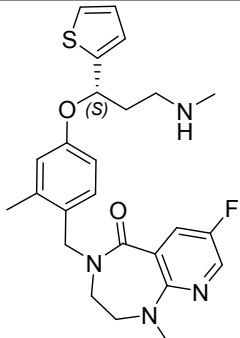
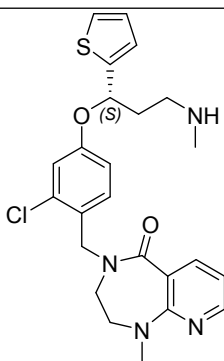
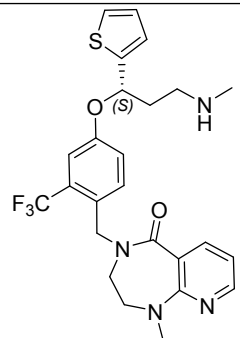
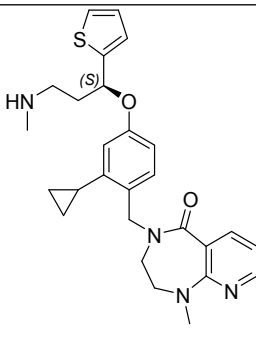
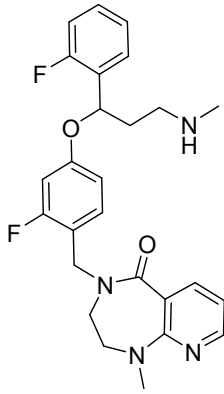
EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	EM
119		4-(2-Fluoro-5-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,79	453,2 (M+H)
120		(S)-4-(3-Fluoro-5-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,64	441,2 (M+H)

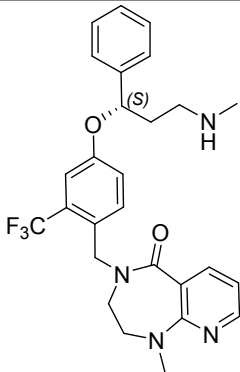
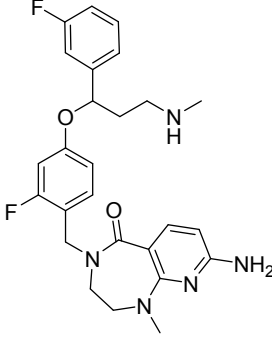
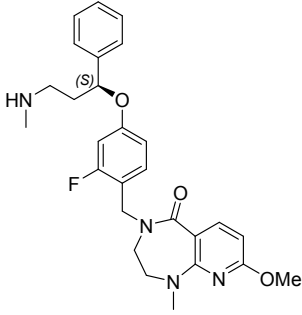
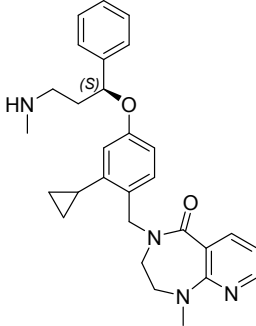
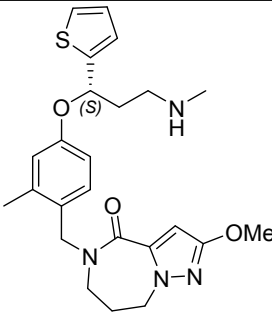
121		4-(3-Fluoro-5-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)fenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,84	453,2 (M+H)
-----	---	--	---	------	-------------

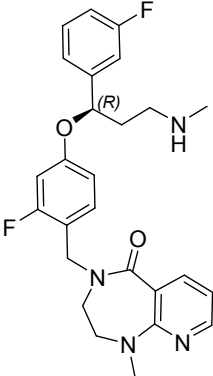
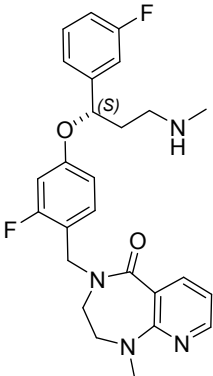
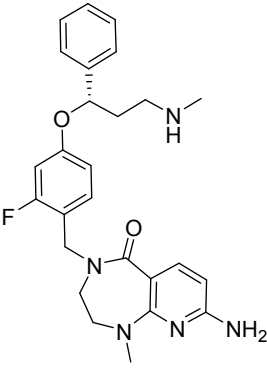
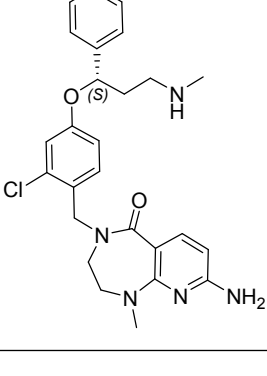
Se prepararon los ej. 122 a 153 mediante la secuencia de reacciones según los métodos descritos en el ej. 90 usando materiales de partida adecuados:

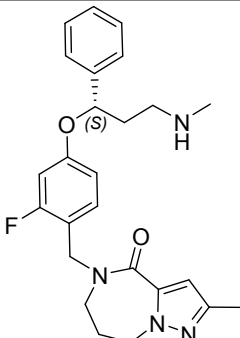
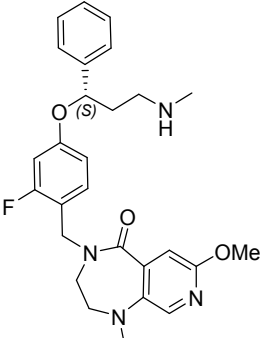
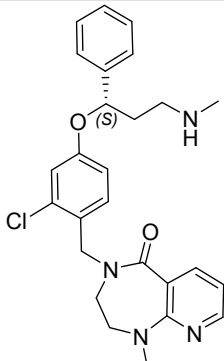
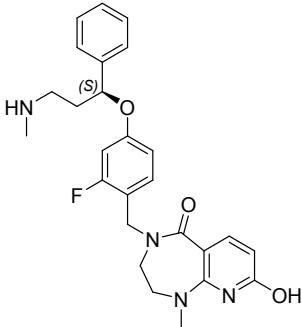
5

EJ.	Estructura	Nombre químico	Método	Ret (min)	EM
122		4-(2-Fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,4-diazepan-5-ona	A	4,16	406,1 (M+H)
123		4-(2-Fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,81	467,5 (M+H)
124		(S)-2-Metil-5-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona	A	5,23	439,2 (M+H)

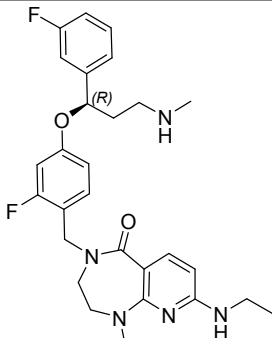
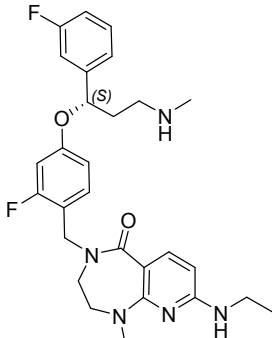
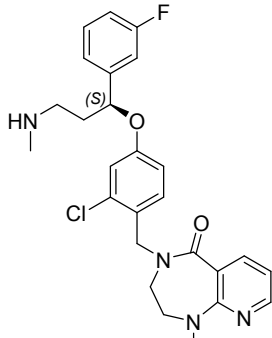
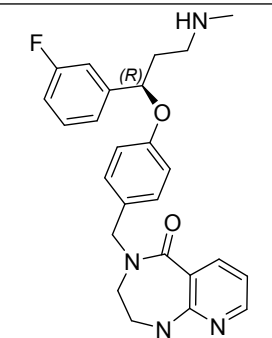
125		(S)-7-Fluoro-1-metil-4-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	5,65	469,2 (M+H)
126		(S)-4-(2-Cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	47,2	471,1 (M+H)
127		(S)-1-Metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)-2-(trifluorometil)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	49,9	505,2 (M+H)
128		(S)-4-(2-Ciclopropil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,73	477,2 (M+H)
129		4-(2-Fluoro-4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,69	467,2 (M+H)

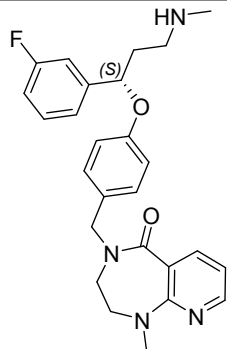
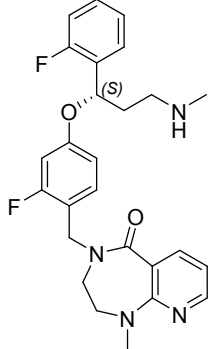
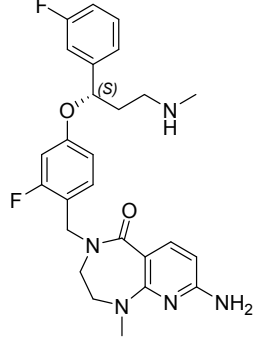
130		(S)-1-Metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)-2-(trifluorometil)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	5,09	499,3 (M+H)
131		8-Amino-4-(2-fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,73	482,2 (M+H)
132		(S)-4-(2-Fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-8-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	6,21	479,3 (M+H)
133		(S)-4-(2-Ciclopropil-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,87	471,2 (M+H)
134		(S)-2-Metoxi-5-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona	A	5,48	455,2 (M+H)

135		(R)-4-(2-Fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)benzil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,78	467,2 (M+H)
136		(S)-4-(2-Fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)benzil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,78	467,2 (M+H)
137		(S)-8-Amino-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)benzil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,76	464,2 (M+H)
138		(S)-8-Amino-4-(2-cloro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)benzil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,84	480,3 (M+H)

139		(S)-5-(2-Fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-metil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona	A	5,45	437,2 (M+H)
140		(S)-4-(2-Fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-7-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[3,4-e][1,4]diazepin-5-ona	A	5,79	479,3 (M+H)
141		(S)-4-(2-Cloro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,86	465,2 (M+H)
142		(S)-4-(2-Fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-8-hidroxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	1,48	465,2 (M+H)

143		(S)-7-Fluoro-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	5,86	467,3 (M+H)
144		(S)-5-(2-Fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-metoxi-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona	A	5,49	453,2 (M+H)
145		(S)-5-(2-Fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-5,6,7,8-tetraidro-4H-pirazolo[1,5-a][1,4]diazepin-4-ona	A	5,33	423,2 (M+H)
146		(S)-4-(2-Fluoro-4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-9-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirido[3,4-e][1,4]diazepin-5-ona	A	5,16	479,3 (M+H)

147		(R)-8-(Etilamino)-4-(2-fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)benzil)-1-metil-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	5,08	510,3 (M+H)
148		(S)-8-(Etilamino)-4-(2-fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)benzil)-1-metil-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	5,08	510,3 (M+H)
149		(S)-4-(2-Cloro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)benzil)-1-metil-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,92	483,2 (M+H)
150		(R)-4-(4-(1-(3-Fuorofenil)-3-(metilamino)propoxi)benzil)-1-metil-1,2,3,4-tetraidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,71	449,3 (M+H)

151		(S)-4-(4-(1-(3-Fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)benzil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,71	449,3 (M+H)
152		(S)-4-(2-Fluoro-4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)benzil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,70	467,2 (M+H)
153		(S)-8-Amino-4-(2-fluoro-4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)benzil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[2,3-e][1,4]diazepin-5-ona	A	4,76	482,2 (M+H)

Datos farmacológicos.

5

Ensayo de unión a la subunidad $\alpha 2\delta$ –1 humana de canal de calcio Cav2.2.

Se incubaron membranas enriquecidas en $\alpha 2\delta$ –1 humana (2,5 μ g) con [3H]-gabapentina radiomarcada 15 nM en tampón de ensayo que contenía Hepes-KOH 10 mM, pH 7,4.

10

Se midió la NSB (unión no específica) mediante adición de pregabalina 10 μ M. Se midió la unión del compuesto de prueba en cinco concentraciones diferentes. Después de 60 min de incubación a 27°C, se terminó la reacción de unión mediante filtración a través del instrumento Multiscreen GF/C (Millipore) empapado previamente en

polietilenimina al 0,5% en una estación de colector de vacío, seguido por 3 lavados con tampón de filtración enfriado con hielo que contenía Tris-HCl 50 mM, pH 7,4.

5 Se secaron las placas de filtro a 60°C durante 1 hora y se les añadieron 30 µl de cóctel de centelleo a cada pocillo antes de leer la radioactividad.

Se realizaron las lecturas en un contador de radiactividad Trilux 1450 Microbeta (Perkin Elmer).

10 **Ensayo de unión al transportador de norepinefrina humana (NET).**

Se incubaron membranas enriquecidas en transportador de norepinefrina humana **(NET)** (5 µg) con [3H]-nisoxetina radiomarcada 5 nM en tampón de ensayo que contenía Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, pH 7,4.

15 Se midió la NSB (unión no específica) mediante adición de desipramina 10 µM. Se midió la unión del compuesto de prueba en cinco concentraciones diferentes. Después de 60 min de incubación a 4°C, se terminó la reacción de fijación mediante filtración a través de un instrumento Multiscreen GF/C (Millipore) empapado previamente en polietileneimina al 0,5% en una estación de colector de vacío, seguido por 3 lavados
20 con tampón de filtración enfriado con hielo que contenía Tris-HCl 50 mM, NaCl al 0,9%, pH 7,4.

Se secaron las placas de filtro a 60°C durante 1 hora y se les añadieron 30 µl de cóctel de centelleo a cada pocillo antes de leer la radioactividad.

25 Se realizaron las lecturas en un contador de radiactividad Trilux 1450 Microbeta (Perkin Elmer).

Se ha adoptado la siguiente escala para representar la unión al receptor $\alpha 2\delta-1$
30 expresada como K_i :

- + $K_i-\alpha 2\delta-1 \geq 3000 \text{ nM}$
- ++ $500 \text{ nM} < K_i-\alpha 2\delta-1 < 3000 \text{ nM}$
- +++ $100 \text{ nM} < K_i-\alpha 2\delta-1 < 500 \text{ nM}$
- ++++ $K_i-\alpha 2\delta-1 < 100 \text{ nM}$

35

Para los compuestos dobles y en relación al receptor de NET, se ha adoptado la siguiente escala para representar la unión expresada como Ki:

- 5
- + Ki-NET $\geq$ 1000 nM
 - ++ 500 nM < Ki-NET < 1000 nM
 - +++ 100 nM < Ki-NET < 500 nM
 - ++++ Ki-NET < 100 nM

Los resultados de la unión para el receptor $\alpha 2\delta-1$ se muestran en la tabla 1:

10

Tabla 1

Número de ejemplo	Ki (nM) de alfa2delta humana
1	+++
2	++
3	++
4	++
5	++
6	++
7	++
8	+++
9	+
10	++
11	++
12	+
13	++
14	+++
15	+
16	++
17	+
18	++
19	++
20	+

Número de ejemplo	Ki (nM) de alfa2delta humana
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	++
27	+++
28	++
29	++
30	+
31	++
32	+
33	+
34	++
35	++
36	++
37	++
38	++
39	+++
40	++
41	+
42	++
43	+++
44	++
45	++
46	+
47	++
48	++
49	+
50	++

Número de ejemplo	Ki (nM) de alfa2delta humana
51	+
52	+
53	++
54	++
55	+++
56	++
57	++
58	++
59	++
60	++
61	++
62	++
63	+++
64	+++
65	+++
66	++
67	+++
68	++
69	++
70	++
71	+++
72	+++
73	+++
74	+
75	+++
76	++
77	+++
78	+++
79	+++
80	+++

Número de ejemplo	Ki (nM) de alfa2delta humana
81	+++
82	+++
83	+++
84	++
85	+
86	++
87	++
88	+
89	+
90	++++
91	+++
92	+++
93	+++
94	+++
95	++
96	+++
97	++
98	++
99	++++
100	+++
101	+++
102	+
103	++++
104	+++
105	++
106	++
107	++++
108	++++
109	+
110	++

Número de ejemplo	Ki (nM) de alfa2delta humana
111	++
112	+
113	+
114	+++
115	++
116	++++
117	+++
118a	++
118b	++
119	+++
120	++++
121	++++
122	+++
123	++++
124	++++
125	++++
126	++++
127	++++
128	+++
129	+++
130	++++
131	++++
132	+++
133	+++
134	++++
135	++
136	++++
137	+++
138	++++
139	+++

Número de ejemplo	Ki (nM) de alfa2delta humana
140	++++
141	++++
142	+
143	+++
144	+++
145	++
146	+
147	+
148	+++
149	++++
150	++
151	+++
152	++++
153	++++

Los resultados de la unión para el receptor $\alpha 2\delta-1$ y el receptor de NET para compuestos dobles se muestran en la tabla 2:

5

Tabla 2

Número de ejemplo	Ki (nM) de NET humano	Ki (nM) de alfa2delta humana
1	++	+++
3	+++	++
6	+++	++
7	++	++
10	++	++
29	++	++
34	+++	++
37	+++	++
50	++	++

Número de ejemplo	Ki (nM) de NET humano	Ki (nM) de alfa2delta humana
54	++++	++
55	+++	+++
56	++	++
58	+++	++
60	++	++
61	+++	++
65	+++	+++
66	+++	++
67	++	+++
69	+++	++
70	+++	++
71	+++	+++
72	++	+++
75	+++	+++
76	++++	++
77	+++	+++
78	+++	+++
80	++++	+++
81	++	+++
82	+++	+++
83	+++	+++
84	+++	++
86	+++	++
90	+++	++++
91	+++	+++
92	++++	+++
93	+++	+++
94	+++	+++
96	+++	+++
97	+++	++

Número de ejemplo	Ki (nM) de NET humano	Ki (nM) de alfa2delta humana
98	+++	++
99	++++	++++
100	++	+++
103	++++	++++
104	+++	+++
105	++	++
108	+++	++++
110	++++	++
111	++++	++
114	+++	+++
115	++++	++
116	++++	++++
117	++++	+++
119	++++	+++
120	++++	++++
121	++++	++++
123	++++	++++
126	++++	++++
129	++++	+++
131	++++	++++
132	++++	+++
134	++++	++++
136	++++	++++
137	++++	+++
138	++++	++++
139	++++	+++
140	++++	++++
141	++++	++++
142	++++	+
143	++++	+++

Número de ejemplo	Ki (nM) de NET humano	Ki (nM) de alfa2delta humana
144	++++	+++
145	++++	++
148	++++	+++
149	++++	++++
150	++++	++
151	++++	+++
152	++++	++++
153	++++	++++