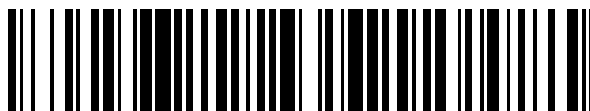


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 789 676**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/10 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2017 PCT/EP2017/060780**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.11.2017 WO17191304**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2017 E 17721680 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020 EP 3452475**

54 Título: **Compuestos de tetrahidropirimidodiazepina y tetrahidropiridodiazepina para tratar el dolor y afecciones relacionadas con el dolor**

30 Prioridad:

06.05.2016 EP 16382199

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

26.10.2020

73 Titular/es:

**STEVE PHARMACEUTICALS, S.A. (100.0%)
Passeig de la Zona Franca, 109, 4ª Planta
08038 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**CUEVAS-CORDOBÉS, FÉLIX y
ALMANSA-ROSALES, CARMEN**

74 Agente/Representante:

GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo

ES 2 789 676 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tetrahidropirimidodiazepina y tetrahidropiridodiazepina para tratar el dolor y afecciones relacionadas con el dolor

Campo de la invención

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

Antecedentes de la invención

15 El control adecuado del dolor representa un reto importante, debido a que los tratamientos disponibles en la actualidad en muchos casos proporcionan únicamente mejoras moderadas, lo cual hace que muchos pacientes no experimenten alivio (Turk, D.C., Wilson, H.D., Cahana, A.; 2011; Lancet; 377; 2226-2235). El dolor afecta a una gran proporción de la población con una prevalencia estimada de un 20 % y su incidencia, en particular en el caso del dolor crónico, es cada vez mayor debido al envejecimiento de la población. Además, el dolor está claramente relacionado con enfermedades concomitantes, tales como la depresión, la ansiedad y el insomnio, las cuales producen pérdidas asociadas con la productividad y cargas socioeconómicas importantes (Goldberg, D.S., McGee, S.J.; 2011; BMC Public Health; 11; 770). Las terapias contra el dolor existentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE), agonistas opioides, bloqueadores de los canales de calcio y antidepresivos, pero distan de ser idóneas en lo que respecta a su índice de seguridad. Todas ellas presentan una eficacia limitada y diversos efectos secundarios que imposibilitan su uso, especialmente en los estados crónicos.

25 Los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC) son necesarios para muchas funciones clave en el organismo. Se han descrito diferentes subtipos de canales de calcio dependientes de voltaje (Zamponi y col., Pharmacol. Rev.; 2015; 67; 821-870). Los VGCC se ensamblan mediante interacciones de las 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 clave formadoras de poros del complejo de canal, que son responsables de la conducción de Ca^{2+} y de la generación de un flujo de entrada de calcio 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 al igual que modulan su función, y dan como resultado diversidad funcional en diferentes tipos celulares. Basándose en sus propiedades fisiológicas y farmacológicas, los VGCC pueden subdividirse en tipo T dependiente de voltaje bajo ($Ca_v3.1$, $Ca_v3.2$, y $Ca_v3.3$), y los tipos L ($Ca_v1.1$ a $Ca_v1.4$), N- ($Ca_v2.2$), P/Q- ($Ca_v2.1$), y R- ($Ca_v2.3$) dependientes de alto voltaje, dependiendo de las subunidades $Ca_v\alpha$ formadoras del canal. Todas estas cinco subclases se encuentran en los sistemas nerviosos central y periférico. La regulación del calcio intracelular mediante la activación de estos VGCC desempeña funciones importantes en: 1) la liberación de neurotransmisores, 2) la despolarización e hiperpolarización de la membrana, 3) la activación e inactivación enzimática, y 4) regulación génica (Perret y Luo, Neurotherapeutics; 2009; 6; 679-692; Zamponi y col., 2015; Neumaier y col.; Prog. Neurobiol.; 2015; 129; 1-36). Una gran cantidad de datos han indicado claramente que los VGCC participan en la mediación de varias patologías, incluido el procesamiento del dolor. Se han desarrollado fármacos que interactúan con los diferentes subtipos y subunidades de los canales de calcio. Los agentes terapéuticos actuales incluyen fármacos que actúan sobre los canales de calcio $Ca_v1.2$ de tipo L, en particular 1,4-dihidropiridinas, que se usan ampliamente en el tratamiento de la hipertensión. Los canales de tipo T (Ca_v3) son la diana de etosuximida, ampliamente usada en la epilepsia de ausencia. La ziconotida, un bloqueador peptídico de los canales de calcio de tipo N ($Ca_v2.2$), ha sido aprobada como tratamiento del dolor intratable.

45 Las subfamilias Ca_v1 y Ca_v2 contienen una subunidad $\alpha 2\delta$ auxiliar, que es la diana terapéutica de los fármacos gabapentinoides valiosos en determinadas epilepsias y en el dolor neuropático crónico (Perret y Luo, 2009; Vink y Alewood; British J. Pharmacol.; 2012; 167; 970-989). Hasta la fecha, se conocen cuatro subunidades $\alpha 2\delta$, cada una codificada por un gen único y poseyendo todas variantes de corte y empalme. Cada proteína $\alpha 2\delta$ está codificada por un único ARN mensajero escindido después de la traducción y posteriormente unido mediante enlaces disulfuro. Recientemente se han clonado cuatro genes que codifican subunidades $\alpha 2\delta$. Inicialmente, se clonó $\alpha 2\delta$ -1 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 identificada más recientemente, $\alpha 2\delta$ -4, es principalmente no neuronal. La secuencia de proteína $\alpha 2\delta$ -4 humana comparte una identidad de un 30, 32 y 61 % con las subunidades humanas $\alpha 2\delta$ -1, $\alpha 2\delta$ -2 y $\alpha 2\delta$ -3, respectivamente. La estructura génica de todas las subunidades $\alpha 2\delta$ es similar. Todas las subunidades $\alpha 2\delta$ muestran diversas variantes de corte y empalme (Davies y col.; 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).

55 La subunidad $Ca_v\alpha 2\delta$ -1 puede desempeñar una función importante en el desarrollo del dolor neuropático (Perret y Luo, 2009; Vink y Alewood, 2012). Los datos bioquímicos han indicado una regulación positiva significativa de la subunidad $Ca_v\alpha 2\delta$ -1, pero no de la $Ca_v\alpha 2\delta$ -2, en el asta posterior de la médula, y en los DRG (ganglios de la raíz

posterior) después de una lesión nerviosa que se correlaciona con el desarrollo de dolor neuropático. Además, el bloqueo del transporte axonal de la subunidad $Ca_v\alpha_2\delta-1$ de los DRG inducido por lesión a las terminales centrales presinápticas disminuye la alodinia táctil en animales con lesión nerviosa, lo que sugiere que la subunidad $Ca_v\alpha_2\delta-1$ de los DRG elevada contribuye a la alodinia neuropática.

- 5 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 la gabapentina que tiene propiedades antialodínicas/hiperalgésicas en pacientes y en modelos en animales. Debido a que la expresión de $Ca_v\alpha_2\delta-1$ inducida por lesión se correlaciona con el desarrollo y el mantenimiento del dolor neuropático, y se sabe que varios canales de calcio contribuyen a la neurotransmisión sináptica medular y la excitabilidad de las neuronas de los DRG, la regulación positiva 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 distribución de los VGCC en la subpoblación de las neuronas de los DRG y sus terminales centrales, por lo tanto modulando la excitabilidad y/o neuroplasticidad sináptica en el asta posterior. Los oligonucleótidos antisentido intratecales contra la subunidad $Ca_v\alpha_2\delta-1$ pueden bloquear la regulación positiva de $Ca_v\alpha_2\delta-1$ inducida por lesión nerviosa y prevenir la aparición de alodinia y revertir la alodinia establecida.
- 10
- 15 Como se ha mencionado anteriormente, las subunidades $\alpha_2\delta$ de los VGCC forman el sitio de unión para la gabapentina y pregabalina, que son derivados estructurales del neurotransmisor inhibidor GABA aunque no se unen a los receptores GABAA, GABAB, o de benzodiazepina, ni alteran la regulación de GABA en preparados de cerebro animal. La unión de la gabapentina y pregabalina a la subunidad $Ca_v\alpha_2\delta$ da como resultado una reducción en la liberación dependiente de calcio de múltiples neurotransmisores, lo que da lugar a eficacia y tolerabilidad para la gestión del dolor neuropático. Los gabapentinoides también pueden reducir la excitabilidad inhibiendo la sinaptogénesis (Perret y Luo, 2009; Vink y Alewood, 2012, Zamponi y col., 2015).
- 20

Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos con un efecto inhibitorio respecto a las subunidades $\alpha_2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje, preferentemente respecto a la subunidad $\alpha_2\delta-1$ de los canales de calcio dependientes de voltaje.

- 25 También se sabe que la noradrenalina (NA), también denominada norepinefrina, actúa en el cerebro y cuerpo humano como una hormona y neurotransmisor. La noradrenalina ejerce muchos efectos y media varias funciones en los organismos vivos. Los efectos de la noradrenalina están mediados por dos superfamilias diferentes de receptores, concretamente los alfa- y beta-adrenorreceptores. Están divididos además en subgrupos que muestran funciones específicas en la modulación del comportamiento y las funciones intelectuales de los animales. La liberación del neurotransmisor noradrenalina en todo el cerebro del mamífero es importante para modular la atención, activación y funciones intelectuales durante muchos comportamientos (Mason, S.T.; Prog. Neurobiol.; 1981; 16; 263-303).
- 30

- El transportador de noradrenalina (NET, SLC6A2) es un transportador de monoamina que se expresa principalmente en los sistemas nerviosos central y periférico. El NET recicla principalmente NA, pero también serotonina y dopamina, desde los espacios sinápticos hasta el interior de las neuronas presinápticas. El NET es una diana de fármacos que tratan varios trastornos del estado de ánimo y del comportamiento, tales como la depresión, ansiedad y el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Muchos de estos fármacos inhiben la captación de NA por parte de las células presinápticas a través del NET. Por lo tanto, estos fármacos incrementan la disponibilidad de NA para su unión a los receptores postsinápticos que regulan la neurotransmisión adrenérgica. Los inhibidores del NET pueden ser específicos. Por ejemplo, el fármaco para el TDAH atomoxetina es un inhibidor de la recaptación de NA (NRI) que es sumamente selectivo respecto al NET. La reboxetina fue el primer NRI de una nueva clase de antidepresivos (Kasper y col.; Expert Opin. Pharmacother.; 2000; 1; 771-782). Algunos inhibidores del NET también se unen a múltiples dianas, lo que aumenta su eficacia así como también la posible población de pacientes.
- 35
- 40

- Las fibras noradrenérgicas endógenas, descendentes imponen un control analgésico sobre los circuitos aferentes medulares que median en la transmisión de las señales del dolor (Ossipov y col.; J. Clin. Invest.; 2010; 120; 3779-3787). Se han publicado alteraciones en múltiples aspectos del procesamiento del dolor noradrenérgico, especialmente en los estados de dolor neuropático (Ossipov y col., 2010; Wang y col.; J. Pain; 2013; 14; 845-853). Se ha demostrado en numerosos estudios que la activación de los receptores α_2 -adrenérgicos medulares ejerce un fuerte efecto antinociceptivo. La clonidina medular bloquea el dolor inducido por la capsaicina y térmico en seres humanos sanos voluntarios (Ossipov y col., 2010). Se han utilizado inhibidores de la recaptación noradrenérgica para el tratamiento del dolor crónico durante décadas, muy especialmente los antidepresivos tricíclicos amitriptilina y nortriptilina. Una vez liberada desde la neurona presináptica, la NA normalmente tiene un efecto a corto plazo, ya que buena parte de ella es transportada de nuevo rápidamente al interior de la terminal nerviosa. Al bloquear la recaptación de la NA por las neuronas presinápticas, más neurotransmisor permanece durante un período de tiempo más prolongado y, por lo tanto, está disponible para la interacción con los receptores α_2 -adrenérgicos (AR) pre- y postsinápticos. Los antidepresivos tricíclicos y otros inhibidores de la recaptación de la NA potencian el efecto antinociceptivo de los opioides al incrementar la disponibilidad de la NA medular. El subtipo α_2A -AR es necesario para la analgesia adrenérgica medular y la sinergia con los opioides en la mayoría de las combinaciones de agonistas tanto en animales como en seres humanos (Chabot-Doré y col.; Neuropharmacology; 2015; 99; 285-300). Se ha demostrado una regulación positiva selectiva del NET medular en un modelo en ratas del dolor neuropático con una disminución regulada simultánea de los transportadores de serotonina (Fairbanks y col.; Pharmacol. Ther.; 2009; 123; 224-238). Los inhibidores de la recaptación de la NA, tal como la nisoxetina, nortriptilina y maprotilina y los inhibidores duales de
- 45
- 50
- 55
- 60

la recaptación de la noradrenalina y serotonina tales como la imipramina y milnaciprán, producen unos potentes efectos antinociceptivos en el modelo con formalina del dolor crónico. El dolor neuropático, resultado de la lesión por constricción crónica del nervio ciático, se previene con el inhibidor de la recaptación dual venlafaxina. En el modelo de la ligadura del nervio raquídeo, la amitriptilina, un bloqueante no selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina, el inhibidor de la recaptación de la noradrenalina preferencial, desipramina y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina, milnaciprán y duloxetine, producen un descenso en la sensibilidad al dolor mientras que el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, fluoxetine, es ineficaz (Mochizucki, D.; Psychopharmacol.; 2004; Suplm. 1; S15-S19; Hartrick, C.T.; Expert Opin. Investig. Drugs; 2012; 21; 1827-1834). Se están desarrollando agentes de investigación no selectivos centrados en los mecanismos noradrenérgicos que tengan el potencial de una 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 lugar de a una sola diana con una afinidad significativa. El efecto de la polifarmacología en la terapia puede ser positivo (terapia eficaz) y/o negativo (efectos secundarios). Los efectos positivos y/o negativos pueden estar provocados por la unión al mismo o a diferentes subconjuntos de dianas; la unión a algunas dianas puede no tener efecto. Los fármacos multicomponente o los fármacos con múltiples dianas pueden resolver los problemas de toxicidad y otros efectos secundarios asociados con dosis altas de fármacos individuales anulando la compensación biológica, permitiendo una dosificación reducida de cada compuesto o accediendo a mecanismos con múltiples dianas específicos de contexto. Debido a que los mecanismos con múltiples dianas necesitan que sus dianas estén disponibles para una acción coordinada, podría esperarse que se produjesen sinergias en un intervalo menor de fenotipos celulares, dada la expresión diferencial de las dianas farmacológicas, de lo que se produciría con las actividades de los agentes individuales. De hecho, se ha demostrado experimentalmente que las combinaciones sinérgicas de fármacos son generalmente más específicas para contextos celulares concretos de lo que lo son las actividades de agentes individuales, dicha selectividad se logra mediante la expresión diferencial de la diana del fármaco en tipos celulares asociados con efectos terapéuticos, pero no tóxicos (Lehar y col.; Nat. Biotechnol.; 2009; 27: 659-666).

En el caso del dolor crónico, que es una enfermedad multifactorial, los fármacos con múltiples dianas pueden producir una intervención farmacológica concertada de múltiples dianas y rutas de señalización que dirigen el dolor. Debido a que, de hecho, utilizan la complejidad biológica, las estrategias con múltiples dianas (o fármacos multicomponente) se encuentran entre las rutas más prometedoras para el tratamiento de enfermedades multifactoriales, tales como el dolor (Gilron y col., Lancet Neurol; 2013; 12(11); 1084-1095). De hecho, se ha descrito la interacción sinérgica positiva para varios compuestos, incluidos los analgésicos (Schröder y col., J. Pharmacol. Exp. Ther.; 2011; 337; 312-320; Zhang y col.; Cell Death Dis.; 2014; 5; e1138; Gilron y col., 2013).

Dadas las diferencias significativas en las farmacocinéticas, metabolismos y biodisponibilidad, la reformulación de combinaciones de fármacos (fármacos multicomponente) supone un desafío. Además, no puede suponerse que dos fármacos que, por lo general, son seguros cuando se administran individualmente sean seguros combinados. Además de la posibilidad de interacciones fármaco-fármaco adversas, si la teoría de la farmacología en red indica que un efecto en un fenotipo puede derivarse de actuar sobre múltiples dianas, entonces esa perturbación fenotípica combinada puede ser eficaz o perjudicial. El reto principal para ambas estrategias de combinación de fármacos es el requisito regulador de que se demuestre que cada fármaco individual es seguro como un agente individual y en combinación (Hopkins, A.L.; Nat. Chem. Biol.; 2008; 4; 682-690).

Una estrategia alternativa para la terapia con múltiples dianas es diseñar un único compuesto con polifarmacología selectiva (fármaco con múltiples dianas). Se ha demostrado que muchos fármacos aprobados actúan en múltiples dianas. La dosificación de un solo compuesto puede tener ventajas frente a una combinación de fármacos en cuanto a su farmacocinética y biodistribución equitativas. De hecho, las reducciones de exposición al fármaco debido a una farmacocinética incompatible entre componentes de una terapia combinada pueden crear un margen de oportunidad de dosis baja en donde una presión selectiva reducida puede dar lugar a resistencia al fármaco. En cuanto al registro de un fármaco, la aprobación de un solo compuesto que actúa en múltiples dianas encara barreras reguladoras significativamente menores que la aprobación de una combinación de nuevos fármacos (Hopkins, 2008).

Por lo tanto, en una realización preferente, los compuestos de la presente invención que tienen afinidad por las subunidades $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje, preferentemente respecto a la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 de los canales de calcio dependientes de voltaje, tienen además un efecto inhibitorio respecto al transportador de noradrenalina (NET) y, por lo tanto, son más eficaces para tratar el dolor crónico.

Existen dos interacciones potencialmente importantes entre el NET y la inhibición de $\alpha 2\delta$ -1: 1) sinergia en la analgesia, lo que reduce el riesgo de efectos secundarios específicos; y 2) inhibición de enfermedades concomitantes afectivas relacionadas con el dolor tales como comportamientos similares a la ansiedad y/o la depresión (Nicolson y col.; Harv. Rev. Psychiatry; 2009; 17; 407-420).

1) En la investigación preclínica se ha demostrado que los gabapentinoides atenúan los comportamientos relacionados con el dolor mediante la activación supramedular del sistema noradrenérgico descendente (Tanabe y col.; 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 los receptores α_2 -adrenérgicos medulares puede verse reforzada por la inhibición del NET. Se dispone de cierta evidencia procedente de estudios

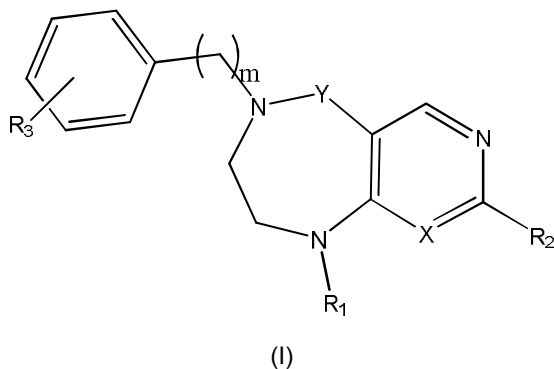
combinados en modelos preclínicos de dolor neuropático. La duloxetina oral con gabapentina tuvo un efecto aditivo para reducir la hipersensibilidad inducida por la lesión nerviosa en ratas (Hayashida;2008). La combinación de los fármacos gabapentina y nortriptilina fue sinérgica en ratones sometidos a dolor bucofacial y al modelo de lesión nerviosa periférica (Miranda, H.F. y col.; J. Orofac. Pain; 2013; 27; 361-366; Pharmacology; 2015; 95; 59-64).

- 5 2) Se ha demostrado que la modulación farmacológica del NET y $\alpha 2\delta$ -1 produce efectos antidepresivos y contra la ansiedad, respectivamente (Frampton, J.E.; CNS Drugs; 2014; 28; 835-854; Hajós, M. y col.; CNS Drug Rev.; 2004; 10; 23-44). En consecuencia, un fármaco dual que inhibiera el NET y la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 de VGCC puede que también establezca los trastornos del estado de ánimo relacionadas con el dolor al actuar directamente tanto en el dolor físico como en las posibles alteraciones del estado de ánimo.

10 **Sumario de la invención**

La presente invención desvela compuestos con gran afinidad por la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje, más específicamente por $\alpha 2\delta$ -1, y los cuales, en las realizaciones preferentes, también tienen un efecto inhibitor respecto al transportador de noradrenalina (NET), lo que da como resultado una actividad dual para tratar el dolor y los trastornos relacionados con el dolor.

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



en la que:

- X** es CR_x o N;
- 20 **R_x** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; o un átomo halógeno;
- Y** es CH₂ o C=O;
- m** es 0, 1 o 2;
- R₁** es un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;
- 25 **R₂** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un átomo halógeno; haloalquilo; -SR_{2a}; -NR_{2a}R_{2b}; u -OR_{2a};
- R_{2a}** y **R_{2b}** son, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un radical cicloalquilo C₃₋₆; un radical -(CH₂)_r-arilo, en el que el grupo arilo es un anillo de 5 o 6 miembros y **r** es 0, 1 o 2; un radical -(CH₂)_s-heteroarilo, en el que el grupo heteroarilo es un anillo de 5 o 6 miembros con al menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo opcionalmente sustituido con al menos un átomo halógeno y **s** es 0, 1 o 2; o un -(CH₂)₂-O-CH₃;
- 30 **R₃** es un átomo de hidrógeno; -CN; -OH; halógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un -(CH₂)_p-O-R₄ siendo **p** 0, 1 o 2; un -(CH₂)_q-NR₅R₆ siendo **q** 0, 1, 2 o 3; un -C(CH₃)₂-CH₂-NR₅R₆; un -C(=O)NR₅R₆; un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S y estando sustituido con uno o dos sustituyentes R₇ y que puede estar unido al anillo de fenilo mediante un grupo alquileo C₁₋₃; o un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos nitrógenos como heteroátomos y que no está sustituido o está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈ y que puede estar unido al anillo de fenilo mediante un grupo alquileo C₁₋₃; o -C(=O)OR₉;
- 35 **R₄** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un radical *tert*-butildimetilsililo; un radical metilbencenosulfonato; un -CHR_{4a}R_{4b}; un -CH₂-CHR_{4a}R_{4b}; o un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un átomo de N y que está sustituido opcionalmente con uno o dos radicales R_{4c};
- 40 **R_{4a}** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un átomo halógeno; o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al

menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S y opcionalmente sustituido con al menos un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado;

R_{4b} es un $-(CH_2)_j-NR_{4b}R_{4b'}$ siendo *j* 0, 1, 2 o 3;

5 **R_{4b'}** y **R_{4b''}** son, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un radical haloalquilo C₁₋₆; un grupo bencilo; un grupo fenetilo; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; o un grupo (trimetilsilil)etiloxicarbonilo;

R_{4b'} y **R_{4b''}** junto con el nitrógeno puente forman un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

10 **R_{4c}** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo fenilo; un grupo bencilo; o un grupo *terc*-butiloxicarbonilo;

R₅ y **R₆**, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; un grupo bencilo, un grupo fenetilo; o

15 **R₅** y **R₆**, junto con el nitrógeno puente, forman un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, que puede estar mono o bisustituido con un grupo fenilo, a su vez sustituido opcionalmente con un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un átomo halógeno, -OH o -CN; o por un -NRR'; siendo **R** y **R'**, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; o

20 **R₅** y **R₆**, junto con el nitrógeno puente, forman un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, que puede estar espirocondensado con otro radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, el cual, a su vez, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un átomo halógeno, -OH, -CN u =O;

R₇ es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo -C(=O)H; un $-(CH_2)_p-NR_{7a}R_{7b}$ siendo *p* 0, 1, 2 o 3; o un $-(CH)R_{7c}R_{7d}$;

25 **R_{7a}** y **R_{7b}**, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; un grupo bencilo sustituido opcionalmente con un halógeno, un grupo fenetilo; un grupo $-(CH_2)$ -ciclopropilo; un grupo hidroxietoxietilo; -OH; -C(=O)H; un grupo piridinilmetilo; o

30 **R_{7a}** y **R_{7b}**, junto con el nitrógeno puente, forman un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que puede contener además un segundo átomo de N, en el que el radical puede a su vez estar sustituido con un $-NR_{7a'}R_{7b'}$ siendo **R_{7a'}** y **R_{7b'}** un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; o con un grupo fenilo, sustituido a su vez opcionalmente con un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un átomo halógeno, -OH o -CN; o

35 **R_{7a}** y **R_{7b}**, junto con el nitrógeno puente, forman un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, el cual puede estar condensado con un anillo aromático de 5 o 6 miembros o puede estar espirocondensado con un único anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, el cual a su vez puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un átomo halógeno, -OH; -CN u =O; o puede estar espirocondensado con un sistema anular bicíclico formado por un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S condensado con un anillo aromático de 5 o 6 miembros;

R_{7c} y **R_{7d}**, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; o un radical alcoxi C₁₋₆; y

40 **R₈** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; un grupo fenilo; un grupo bencilo; o un grupo fenetilo; o un $-NR_{8a}R_{8b}$ siendo **R_{8a'}** y **R_{8b'}** un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado

R₉ es un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

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

45 También es un objeto de la invención diferentes procedimientos para la preparación de compuestos de fórmula (I).

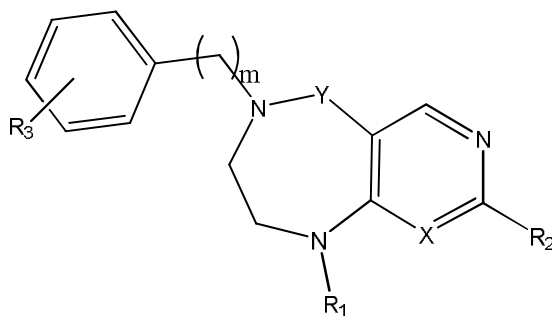
Otro objeto de la invención se refiere al uso de tales compuestos de fórmula general (I) para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos mediados por $\alpha 2\delta$ -1 y, más preferentemente, para el tratamiento y/o la profilaxis de trastornos mediados por la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 de los canales de calcio dependientes de voltaje y/o el transportador de la noradrenalina (NET). Los compuestos de la presente invención son especialmente adecuados para el tratamiento del dolor, especialmente el dolor neuropático, y las afecciones relacionadas con el dolor o derivadas del dolor.

También es un objeto de la invención, las composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos de

fórmula general (I), con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden adaptar para que se puedan administrar mediante cualquier vía de administración, ya sea por vía oral o parenteral, tal como por vía pulmonar, nasal, rectal y/o intravenosa. Por lo tanto, la formulación de acuerdo con la invención se puede adaptar para la aplicación tópica o sistémica, particularmente para la 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)

em la que:

X es CR_x o N;

R_x es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; o un átomo halógeno;

Y es CH₂ o C=O;

m es 0, 1 o 2;

R₁ es un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

R₂ es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un átomo halógeno; haloalquilo; -SR_{2a}; -NR_{2a}R_{2b}; u -OR_{2a};

R_{2a} y **R_{2b}** son, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un radical cicloalquilo C₃₋₆; un radical -(CH₂)_r-arilo, en el que el grupo arilo es un anillo de 5 o 6 miembros y **r** es 0, 1 o 2; un radical -(CH₂)_s-heteroarilo, en el que el grupo heteroarilo es un anillo de 5 o 6 miembros con al menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo opcionalmente sustituido con al menos un átomo halógeno y **s** es 0, 1 o 2; o un -(CH₂)₂-O-CH₃;

R₃ es un átomo de hidrógeno; -CN; -OH; halógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un -(CH₂)_p-O-R₄ siendo **p** 0, 1 o 2; un -(CH₂)_q-NR₅R₆ siendo **q** 0, 1, 2 o 3; un -C(CH₃)₂-CH₂-NR₅R₆; un -C(=O)NR₅R₆; un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S y estando sustituido con uno o dos sustituyentes R₇ y que puede estar unido al anillo de fenilo mediante un grupo alquileo C₁₋₃; o un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos nitrógenos como heteroátomos y que no está sustituido o está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈ y que puede estar unido al anillo de fenilo mediante un grupo alquileo C₁₋₃; o -C(=O)OR₉;

R₄ es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un radical *tert*-butildimetilsililo; un radical metilbencenosulfonato; un -CHR_{4a}R_{4b}; un -CH₂-CHR_{4a}R_{4b}; o un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un átomo de N y que está sustituido opcionalmente con uno o dos radicales R_{4c};

R_{4a} es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un átomo halógeno; o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S y opcionalmente sustituido con al menos un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado;

R_{4b} es un -(CH₂)_j-NR_{4b}R_{4b'} siendo **j** 0, 1, 2 o 3;

R_{4b'} y **R_{4b}** son, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un radical haloalquilo C₁₋₆; un grupo bencilo; un grupo fenetilo; un grupo *tert*-butiloxicarbonilo; o un grupo (trimetilsilil)etiloxicarbonilo;

R_{4b'} y **R_{4b''}** junto con el nitrógeno puente forman un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

R_{4c} es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo fenilo; un grupo bencilo; o un grupo *terc*-butiloxicarbonilo;

5 **R₅** y **R₆**, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; un grupo bencilo, un grupo fenetilo; o

10 **R₅** y **R₆**, junto con el nitrógeno puente, forman un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, que puede estar mono o bisustituido con un grupo fenilo, a su vez sustituido opcionalmente con un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un átomo halógeno, -OH o -CN; o por un -NRR'; siendo **R** y **R'**, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; o

R₅ y **R₆**, junto con el nitrógeno puente, forman un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, que puede estar espirocondensado con otro radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, el cual, a su vez, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un átomo halógeno, -OH, -CN u =O;

15 **R₇** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo -C(=O)H; un -(CH₂)_p-NR_{7a}R_{7b} siendo **p** 0, 1, 2 o 3; o un -(CH)R_{7c}R_{7d};

20 **R_{7a}** y **R_{7b}**, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; un grupo bencilo sustituido opcionalmente con un halógeno, un grupo fenetilo; un grupo -(CH₂)-ciclopropilo; un grupo hidroxietoxietilo; -OH; -C(=O)H; un grupo piridinilmetilo; o

R_{7a} y **R_{7b}**, junto con el nitrógeno puente, forman un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que puede contener además un segundo átomo de N, en el que el radical puede a su vez estar sustituido con un -NR_{7a'}R_{7b'} siendo **R_{7a'}** y **R_{7b'}** un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; o con un grupo fenilo, sustituido a su vez opcionalmente con un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un átomo halógeno, -OH o -CN; o

25 **R_{7a}** y **R_{7b}**, junto con el nitrógeno puente, forman un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, el cual puede estar condensado con un anillo aromático de 5 o 6 miembros o puede estar espirocondensado con un único anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, el cual a su vez puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un átomo halógeno, -OH; -CN u =O; o puede estar espirocondensado con un sistema anular bicíclico
30 formado por un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S condensado con un anillo aromático de 5 o 6 miembros;

R_{7c} y **R_{7d}**, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; o un radical alcoxi C₁₋₆; y

35 **R₈** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; un grupo fenilo; un grupo bencilo; o un grupo fenetilo; o un -NR_{8a}R_{8b}' siendo **R_{8a}'** y **R_{8b}'** un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado

R₉ es un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

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

40 A menos que se especifique lo contrario, también se pretende que los compuestos de la invención incluyan formas marcadas isotópicamente, es decir, compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos con las estructuras de la presente salvo por el reemplazo de al menos un átomo de hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de al menos un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C o el reemplazo de al menos un nitrógeno por nitrógeno enriquecido en ¹⁵N quedan contemplados por el ámbito de esta invención.

45 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos se encuentran preferentemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. La expresión "forma farmacéuticamente aceptable" quiere decir que, *inter alia*, tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza con la exclusión de los aditivos farmacéuticos normales, tales como diluyentes y portadores, y sin incluir ningún material que se considere tóxico en niveles posológicos normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacéutica son preferentemente superiores a un 50 %, más preferentemente superiores a un 70 %, de la manera más preferida superiores a un 90 %. En una realización preferente, es superior a un 95 % del compuesto de fórmula (I) o de sus sales, solvatos o profármacos.

50 "Halógeno" o "halo", tal como se utiliza en la presente invención representa flúor, cloro, bromo o yodo. Cuando el término "halo" se combina con otros sustituyentes tales como, por ejemplo, "haloalquilo C₁₋₆" o "haloalcoxi C₁₋₆" quiere decir que el radical alquilo o alcoxi puede contener, respectivamente, al menos un átomo halógeno.

Un grupo saliente es un grupo que en una escisión heterolítica de un enlace mantiene el par de electrones del enlace. En la técnica existe constancia de grupos salientes adecuados y estos 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 sustituido opcionalmente. Los grupos salientes preferidos son Cl, Br, I, tosilato, mesilato, triflato, nonaflato y fluorosulfonato.

5 "Alquilo C_{1-6} ", tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a radicales alifáticos saturados. Estos pueden ser lineales o ramificados y están sustituidos opcionalmente. Un alquilo C_{1-6} , tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a un radical alquilo de 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Los radicales alquilo preferidos de acuerdo con la presente invención incluyen, sin carácter limitante, metilo, etilo, propilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, pentilo, *n*-pentilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, hexilo, 1-metilpentilo. Los radicales alquilo más preferidos son alquilo C_{1-4} , tales como metilo, etilo, propilo, *n*-propilo, isopropilo, butilo, *n*-butilo, *tert*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo o 1,1-dimetiletilo. Los radicales alquilo, tal como se definen en la presente invención, están mono o polisustituidos opcionalmente con sustituyentes seleccionados independientemente entre un halógeno, grupo alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo o hidroxilo.

15 "Cicloalquilo C_{3-6} " tal y como se utiliza en la presente invención, se sobreentiende que se refiere a hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromático) que tienen de 3 a 6 átomos de carbono que pueden estar no sustituidos, mono o polisustituidos opcionalmente. Los ejemplos de radical cicloalquilo incluyen preferentemente, sin carácter limitante, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo. Los radicales cicloalquilo, tal como se definen en la presente invención, están mono o polisustituidos opcionalmente con sustituyentes seleccionados independientemente entre un halógeno, grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo o hidroxilo.

Un grupo/radical cicloalquilalquilo C_{1-6} , tal como se define en la presente invención, comprende una cadena alquímica lineal o ramificada, opcionalmente, al menos monosustituida de 1 a 6 átomos que está unida a un grupo cicloalquilo, tal como se ha definido anteriormente. El radical cicloalquilalquilo está unido a la molécula a través de la cadena alquímica. Un grupo/radical cicloalquilalquilo preferido es un grupo ciclopropilmetilo o un grupo ciclopentilpropilo, en el que la cadena alquímica, está opcionalmente, ramificada o sustituida. Los sustituyentes preferidos para un grupo/radical cicloalquilalquilo, de acuerdo con la presente invención, se seleccionan independientemente entre un halógeno, grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo o hidroxilo.

25 "Heterocicloalquilo" como se utiliza en la presente invención, se sobreentiende que se refiere a hidrocarburos cíclicos saturados e insaturados (pero no aromáticos), generalmente de 5 o 6 miembros, que pueden estar no sustituidos, mono o polisustituidos opcionalmente y que tienen al menos un heteroátomo en su estructura seleccionado entre N, O o S. Los ejemplos de radical heterocicloalquilo incluyen preferentemente, sin carácter limitante, 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, están mono o polisustituidos opcionalmente con sustituyentes seleccionados independientemente entre un halógeno, grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo o hidroxilo. Más preferentemente, los heterocicloalquilos en el contexto de la presente invención son sistemas anulares de 5 o 6 miembros, opcionalmente, al menos monosustituidos.

30 Un grupo/radical heterocicloalquilalquilo C_{1-6} , tal como se define en la presente invención, comprende una cadena alquímica lineal o ramificada, opcionalmente, al menos monosustituida de 1 a 6 átomos que está unida a un grupo cicloalquilo, tal como se ha definido anteriormente. El radical heterocicloalquilalquilo está unido a la molécula a través de la cadena alquímica. Un grupo/radical heterocicloalquilalquilo preferido es un grupo piperidinetilo o un grupo piperazinilmetilo, en el que la cadena alquímica, está opcionalmente, ramificada o sustituida. Los sustituyentes preferidos para un grupo/radical cicloalquilalquilo, de acuerdo con la presente invención, se seleccionan independientemente entre un halógeno, grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo o hidroxilo.

35 Se sobreentiende que el término "arilo", tal como se utiliza en la presente invención, se refiere a sistemas anulares con al menos un anillo aromático pero sin heteroátomos ni siquiera en solo uno de los anillos. Estos radicales arilo pueden estar mono o polisustituidos opcionalmente con sustituyentes seleccionados independientemente entre un halógeno, grupo alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o hidroxilo. Los ejemplos preferidos de radicales arilo incluyen, sin carácter limitante, radicales fenilo, naftilo, fluoroantenilo, fluorenilo, tetralinilo, indanilo o antraceno, que pueden estar mono o polisustituidos opcionalmente si no se define de otra manera. Más preferentemente, los arilos en el contexto de la presente invención son sistemas anulares de 5 o 6 miembros, opcionalmente, al menos monosustituidos.

40 Un radical arilalquilo C_{1-6} , tal como se define en la presente invención, comprende una cadena alquímica lineal o ramificada, opcionalmente, al menos monosustituida de 1 a 6 átomos de carbono que está unida a un grupo arilo, tal como se ha definido anteriormente. El radical arilalquilo está unido a la molécula a través de la cadena alquímica. Un radical arilalquilo preferido es un grupo bencilo o un grupo fenetilo, en el que la cadena alquímica, está ramificada o sustituida opcionalmente. Los sustituyentes preferidos para los radicales arilalquilo, de acuerdo con la presente invención, se seleccionan independientemente entre un halógeno, grupo alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , trihaloalquilo o hidroxilo.

"Heteroarilo", tal como se utiliza en la presente invención, se sobreentiende que se refiere a sistemas anulares heterocíclicos que tienen al menos un anillo aromático y pueden contener opcionalmente uno o más heteroátomos del grupo constituido por N, O o S y pueden estar mono o polisustituídos opcionalmente con sustituyentes seleccionados independientemente entre un halógeno, grupo alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo o hidroxilo. Los ejemplos preferidos de heteroarilos incluyen, sin carácter limitante, furano, benzofurano, pirrol, piridina, pirimidina, piridazina, pirazina, quinolina, isoquinolina, ftalazina, triazol, pirazol, isoxazol, indol, benzotriazol, benzodioxolano, benzodioxano, bencimidazol, carbazol y quinazolina. Más preferentemente, los heteroarilos en el contexto de la presente invención son sistemas anulares de 5 o 6 miembros, opcionalmente, al menos monosustituídos.

Un grupo/radical heteroarilalquilo C₁₋₆, tal como se define en la presente invención, comprende una cadena alquílica lineal o ramificada, opcionalmente, al menos monosustituída de 1 a 6 átomos de carbono que está unida a un grupo heteroarilo, tal como se ha definido anteriormente. El radical heteroarilalquilo está unido a la molécula a través de la cadena alquílica. Un radical heteroarilalquilo preferido es un grupo piridinilmetilo, en el que la cadena alquílica, está ramificada o sustituida opcionalmente. Los sustituyentes preferidos para los radicales heteroarilalquilo, de acuerdo con la presente invención, se seleccionan independientemente entre un halógeno, grupo alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, trihaloalquilo o hidroxilo.

"Anillo heterocíclico" o "sistema heterocíclico", tal como se define en la presente invención, comprenden cualesquiera sistemas anulares carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos, que están, opcionalmente, al menos monosustituídos y que contienen al menos un heteroátomo como miembro anular. Los heteroátomos preferidos para estos grupos heterocíclicos son N, S u O. Los sustituyentes preferidos para los radicales heterocíclicos, de acuerdo con la presente invención, son F, Cl, Br, I, NH₂, SH, OH, SO₂, CF₃, carboxi, amido, ciano, carbamilo, nitro, fenilo, bencilo, -SO₂NH₂, alquilo C₁₋₆ y/o alcoxi C₁₋₆.

El término "alquileo C₁₋₃" se sobreentiende que se refiere a un grupo alquilo divalente como -CH₂- o -CH₂-CH₂- o -CH₂-CH₂-CH₂-. Un "alquileo" puede estar insaturado.

El término "condensado", de acuerdo con la presente invención, se refiere a que un anillo o sistema anular está unido a otro anillo o sistema anular, así pues, los expertos en la técnica también utilizan el término "anillado" para designar este tipo de unión.

La expresión "sistema anular" de acuerdo con la presente invención, se refiere a sistemas anulares que comprenden sistemas anulares carbocíclicos saturados, insaturados o aromáticos que contienen, opcionalmente, al menos un heteroátomo como miembro anular y que, opcionalmente, están al menos monosustituídos. Dichos sistemas anulares pueden estar condensados con otros sistemas anulares carbocíclicos tales como grupos arilo, grupos heteroarilo, grupos cicloalquilo, etc.

Se debe sobreentender que el término "sal" se refiere a cualquier forma del compuesto activo de acuerdo con la invención en la que este asume una forma iónica o está cargado y está acoplado con un contraión (un catión o anión) o está en solución. Este término también incluye complejos del compuesto activo con otras moléculas e iones, en particular complejos que están formados a través de interacciones iónicas. La definición incluye, especialmente, sales fisiológicamente aceptables, se debe sobreentender que este término es equivalente a la expresión "sales farmacológicamente aceptables".

La expresión "sales farmacológicamente aceptables", en el contexto de esta invención, se refiere a cualquier sal que es tolerada fisiológicamente (normalmente significa que es atóxica, especialmente debido al contraión) cuando se utiliza de una forma apropiada para el tratamiento, especialmente aplicado o utilizado en seres humanos y/o mamíferos. Estas sales fisiológicamente aceptables pueden formarse con cationes o bases y, en el contexto de esta invención, se sobreentiende que son sales formadas mediante al menos un compuesto tolerado de acuerdo con la invención, normalmente un ácido (desprotonado), tal como un anión y al menos un catión tolerado fisiológicamente, preferentemente inorgánico, especialmente cuando se utiliza en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren especialmente las sales con metales alcalinos y alcalinotérreos, así como también aquellas formadas con cationes de amonio (NH₄⁺). Las sales preferidas son las formadas con mono o disodio, mono o dipotasio, magnesio o calcio. Estas sales fisiológicamente aceptables también se pueden formar con aniones o ácidos y, en el contexto de esta invención, se sobreentiende que son sales formadas con al menos un compuesto tolerado de acuerdo con la invención, normalmente protonado, por ejemplo, en el nitrógeno, como un catión y al menos un anión tolerado fisiológicamente, especialmente cuando se utiliza en seres humanos y/o mamíferos. Esta definición incluye, específicamente, en el contexto de esta invención una sal formada con un ácido tolerado fisiológicamente, es decir, sales de un compuesto activo específico con ácidos orgánicos o inorgánicos tolerados fisiológicamente, especialmente cuando se utiliza en seres humanos y/o mamíferos. Los 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.

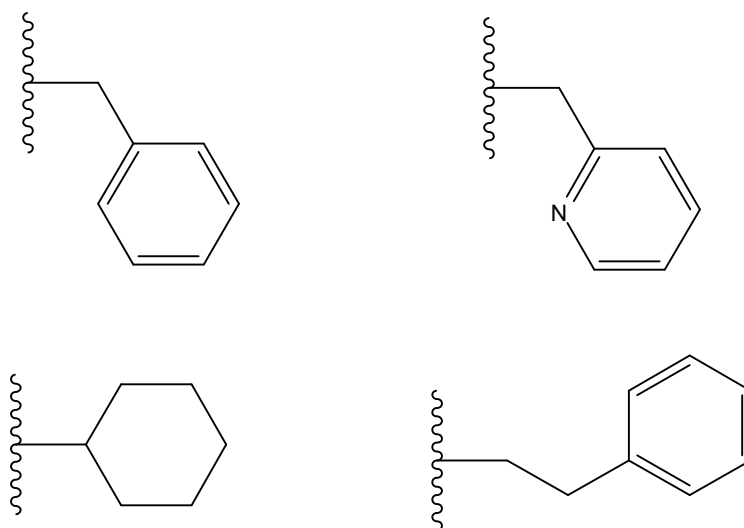
Se debe sobreentender que el término "solvato", de acuerdo con esta invención, se refiere a cualquier forma del compuesto activo en la que este compuesto esté unido mediante un enlace no covalente a otra molécula (muy probablemente un disolvente polar) e incluye especialmente hidratos y alcoholatos, p. ej., metanolato.

El término "profármaco" se utiliza en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de la invención. Tales derivados serán obvios para los expertos en la técnica e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin carácter limitante, los siguientes derivados de los compuestos de la invención: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres fosfato, ésteres sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con ejemplos de procedimientos muy conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo determinado y estos se pueden consultar, p. ej., en Krogsgaard-Larsen y col. "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor y Francis (abril de 2002).

Todo compuesto de fórmula (I) que sea un profármaco de un compuesto de fórmula (I) queda contemplado por el ámbito de la invención. Los profármacos preferidos en particular son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (p. ej., permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente y se incorpore a la sangre) o que incrementan el suministro del compuesto inicial a un compartimento biológico (p. ej., el cerebro o el sistema linfático) respecto a la especie inicial.

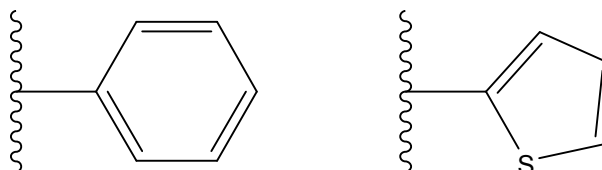
En una realización particular y preferente de la invención, **R₁** es un radical alquilo C₁₋₆, más preferentemente un radical alquilo C₁₋₄ y, aún más preferentemente, un grupo metilo o etilo.

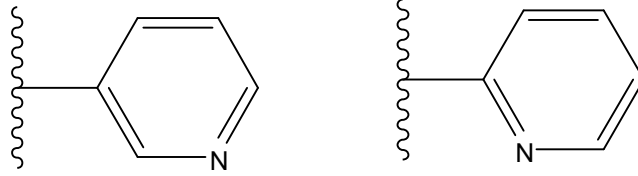
En otra realización particular y preferente de la invención, **R₂** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo; un átomo halógeno, preferentemente cloro; haloalquilo, preferentemente trifluorometilo; un -SR_{2a}; un -NR_{2a}R_{2b}; o un -OR_{2a}; en el que **R_{2a}** y **R_{2b}** se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo; -(CH₂)₂-O-CH₃; o un grupo seleccionado entre:



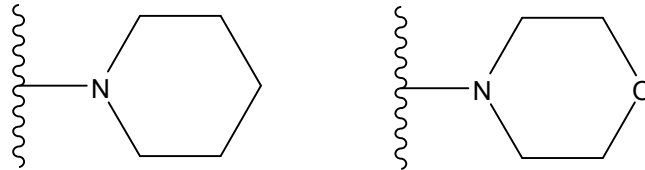
En una realización todavía particular de la invención, **R₃** representa un -(CH₂)_p-O-R₄ en el que **p** es 0, 1 o 2 y en la que **R₄** es:

- un átomo de hidrógeno;
- un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo o etilo;
- un radical *tert*-butildimetilsililo;
- un radical metilbencenosulfonato;
- un -CHR_{4a}R_{4b} o un -CH₂-CHR_{4a}R_{4b}, en el que **R_{4a}** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo o isopropilo; o un grupo seleccionado entre:

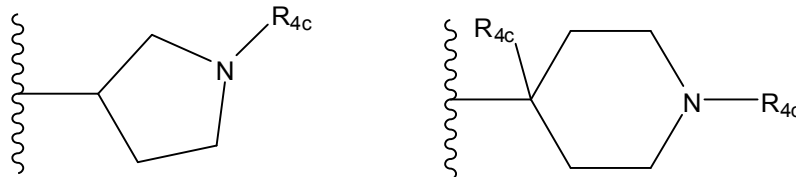




5 y en la que R_{4b} es un $-(CH_2)_j-NR_{4b'}R_{4b''}$ siendo j 0, 1, 2 o 3 y $R_{4b'}$ y $R_{4b''}$ son, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, preferentemente metilo; un radical haloalquilo C_{1-6} ; un grupo bencilo; un grupo fenetilo; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; o un grupo (trimetilsilil)etiloxicarbonilo; o $R_{4b'}$ y $R_{4b''}$ junto con el nitrógeno puente forman un grupo seleccionado entre:



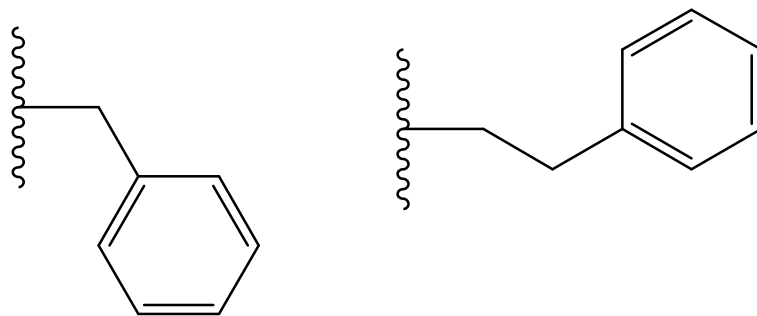
• un grupo seleccionado entre:



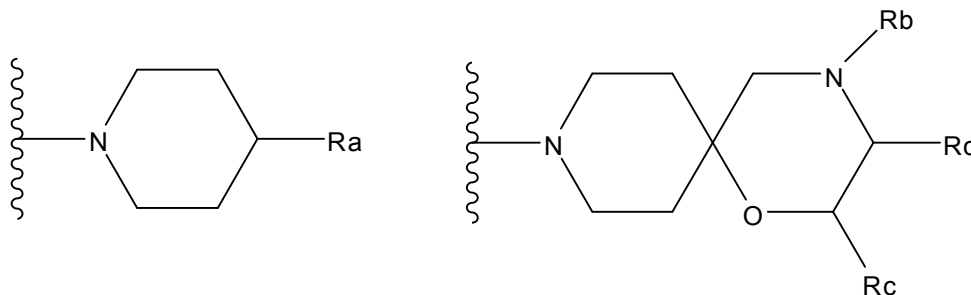
10 en las que R_{4c} es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, preferentemente metilo; un grupo fenilo; un grupo bencilo; o un grupo *terc*-butiloxicarbonilo.

Otra realización particular de la invención es aquella en la que R_3 representa un $-(CH_2)_q-NR_5R_6$; $-C(CH_3)_2-CH_2-NR_5R_6$; o $-C(=O)NR_5R_6$ en las que q es 0, 1, 2 o 3 y en las que R_5 y R_6 , independientemente el uno del otro, son:

15 • un átomo de hidrógeno;
 • un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, preferentemente metilo;
 • un grupo *terc*-butiloxicarbonilo;
 • un grupo seleccionado entre:



o en las que R_5 y R_6 , junto con el nitrógeno puente, forman las siguientes estructuras:

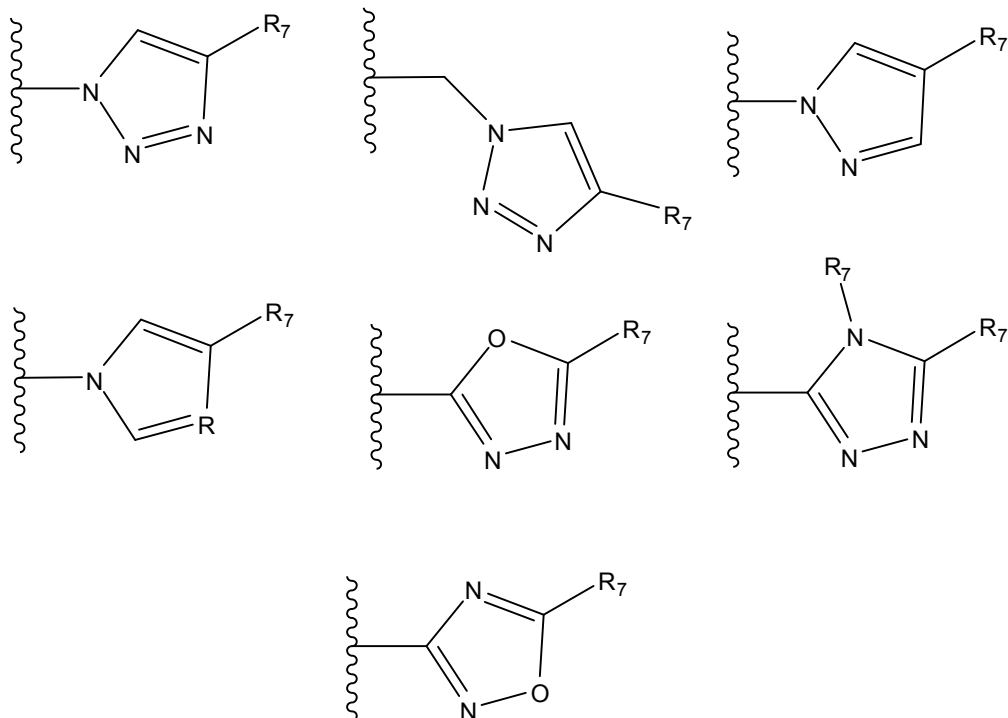


en la que **R_a** es un grupo fenilo, a su vez sustituido opcionalmente con un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un átomo halógeno, -OH o -CN; o un -NRR' en el que **R** y **R'** son, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado;

5 **R_b** es un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo o isopropilo; un átomo halógeno; -OH; o -CN; y

R_c es un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo o isopropilo; un átomo halógeno; -OH; o -CN; u =O.

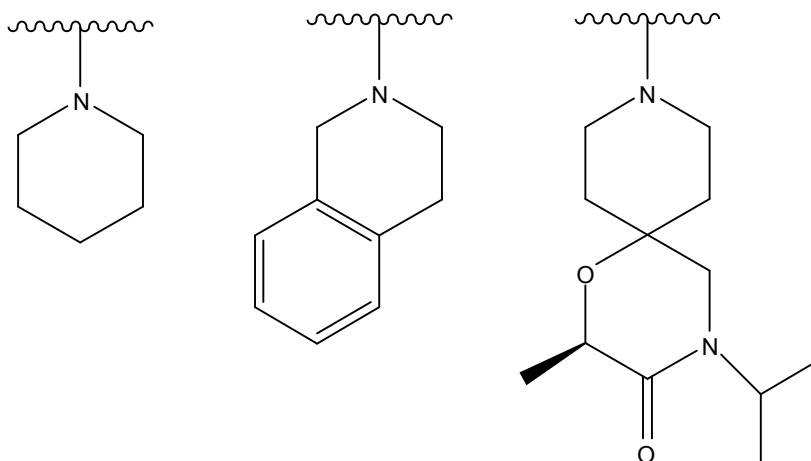
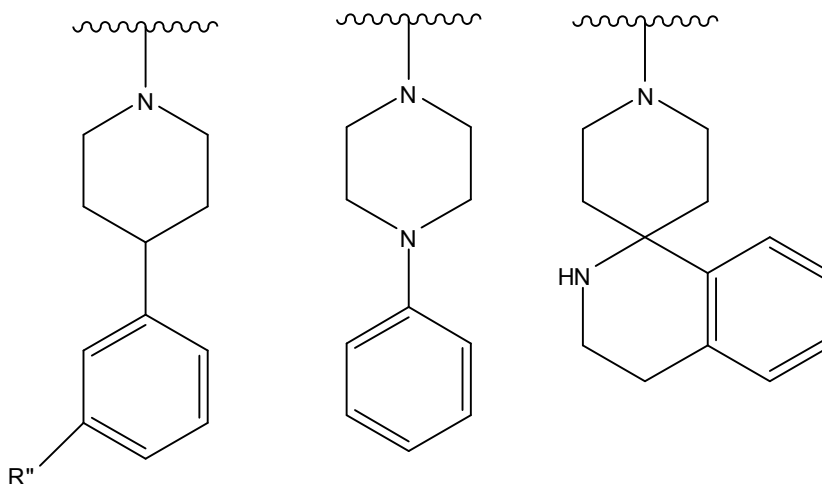
Otra realización particular más es aquella en la que **R₃** representa un grupo seleccionado entre:



10 en las que **R₇** es:

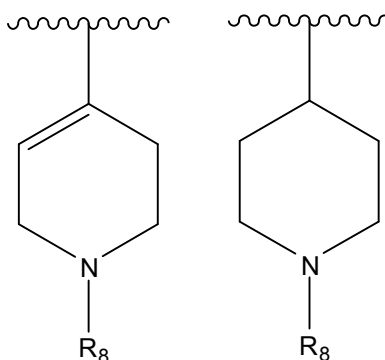
- un átomo de hidrógeno;
- un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo o etilo;
- un grupo -C(=O)H;
- un -(CH₂)_p-NR_{7a}R_{7b} siendo **p** 0, 1, 2 o 3 o un -(CH)R_{7c}R_{7d};

15 en las que **R_{7a}** y **R_{7b}**, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo o etilo; un grupo *tert*-butiloxicarbonilo; un grupo bencilo sustituido opcionalmente con un halógeno; un grupo fenetilo; un -(CH₂)-ciclopropilo; un grupo hidroxietoxietilo; -OH; un grupo -C(=O)H; un grupo piridinilmetilo; o **R_{7a}** y **R_{7b}**, junto con el nitrógeno puente, representan una de las siguientes estructuras:



en las que R'' es un hidrógeno o un grupo -OH;
 y en las que R_{7c} y R_{7d} , independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado; o un radical alcoxi C_{1-6} , preferentemente etoxi.

- 5 Otra realización particular de la invención contempla que R_3 represente un grupo seleccionado entre:

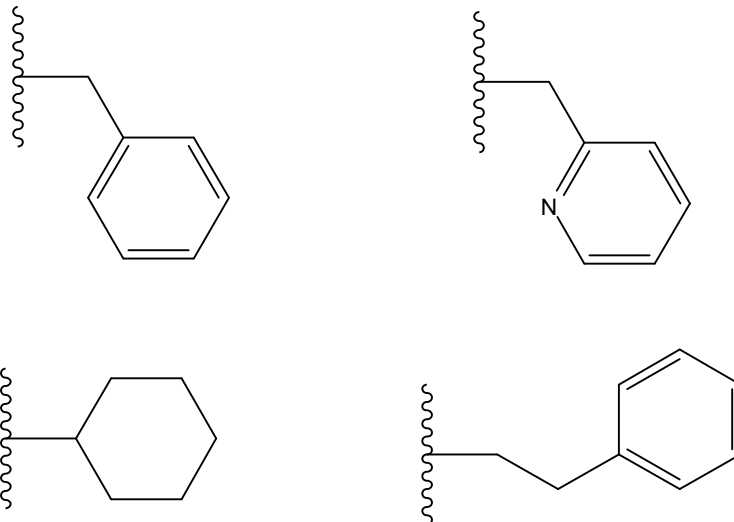


en las que R_8 es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; un grupo bencilo; o un grupo fenetilo.

- 10 En una realización todavía particular R_3 es un $-C(=O)OR_9$ en el que R_9 un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, preferentemente metilo.

Una realización particularmente preferente de la invención está representada por compuestos de fórmula general (I) en la que R_1 es un radical alquilo C_{1-6} , más preferentemente un radical alquilo C_{1-4} y, aún más preferentemente, metilo o etilo;

R₂ es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo; un átomo halógeno, preferentemente cloro; haloalquilo, preferentemente trifluorometilo; un -SR_{2a}; un -NR_{2a}R_{2b}; o un -OR_{2a}; en el que **R_{2a}** y **R_{2b}** se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo; -(CH₂)₂-O-CH₃; o un grupo seleccionado entre:

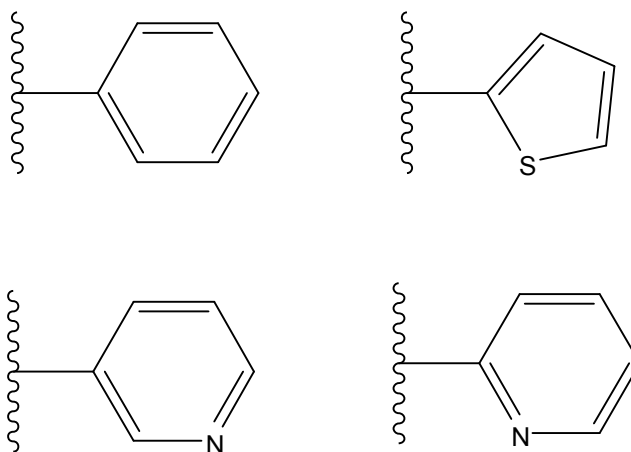


5

y, **R₃** representa un -(CH₂)_p-O-R₄ en el que **p** es 0, 1 o 2 y en el que **R₄** es:

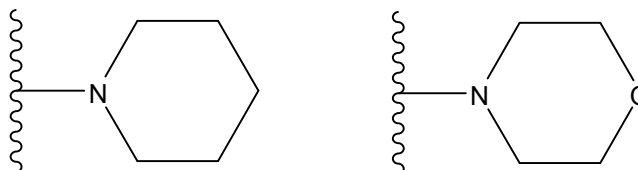
- un átomo de hidrógeno;
- un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo o etilo;
- un radical *tert*-butildimetilsililo;
- un radical metilbencenosulfonato;
- un -CHR_{4a}R_{4b} o un -CH₂-CHR_{4a}R_{4b}, en el que **R_{4a}** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo o isopropilo; o un grupo seleccionado entre:

10

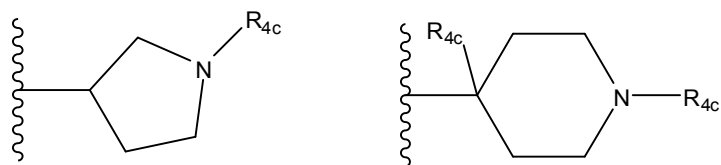


15

y en las que **R_{4b}** es un -(CH₂)_j-NR_{4b'}R_{4b''} siendo **j** 0, 1, 2 o 3 y **R_{4b'}** y **R_{4b''}** son, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo; un radical haloalquilo C₁₋₆; un grupo bencilo; un grupo fenilo; un grupo *tert*-butiloxicarbonilo; o un grupo (trimetilsilil)etiloxicarbonilo; o **R_{4b'}** y **R_{4b''}** junto con el nitrógeno puente forman un grupo seleccionado entre:

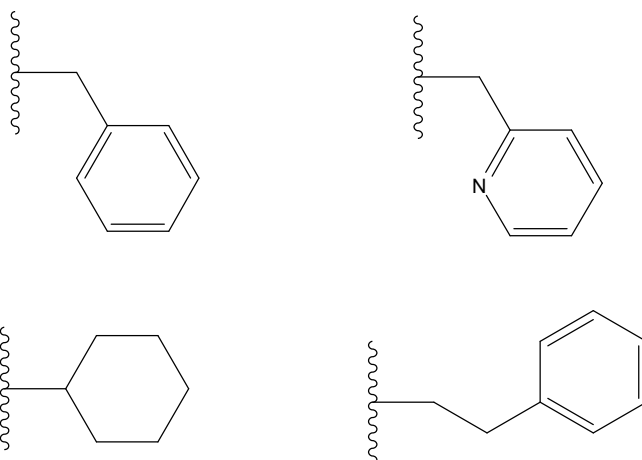


- un grupo seleccionado entre:



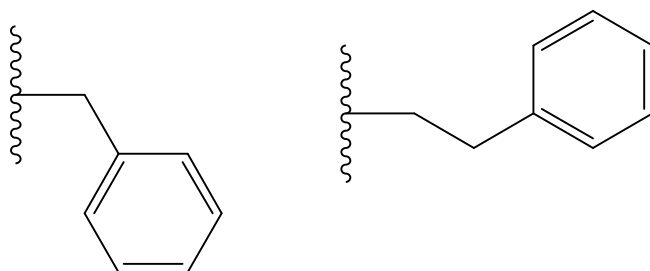
en las que R_{4c} es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, preferentemente metilo; un grupo fenilo; un grupo bencilo; o un grupo *terc*-butiloxicarbonilo.

- 5 Otra realización particularmente preferente de la invención está representada por compuestos de fórmula (I) en la que R_1 es un radical alquilo C_{1-6} , más preferentemente un radical alquilo C_{1-4} y, aún más preferentemente, metilo o etilo; R_2 es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, preferentemente metilo; un átomo halógeno, preferentemente cloro; haloalquilo, preferentemente trifluorometilo; un $-SR_{2a}$; un $-NR_{2a}R_{2b}$; o un $-OR_{2a}$; en el que R_{2a} y R_{2b} se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_{1-4} ramificado o no ramificado, preferentemente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo; $-(CH_2)_2-O-CH_3$; o un grupo seleccionado entre:

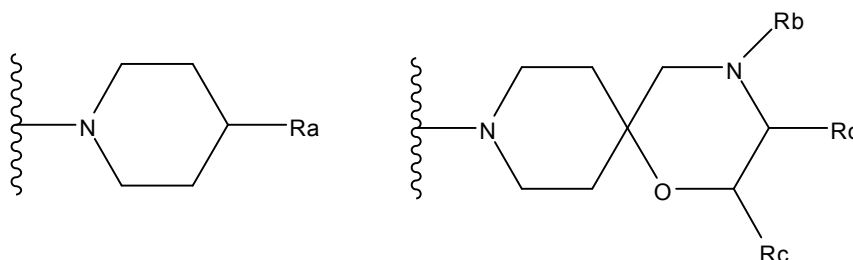


- 10 y R_3 representa un $-(CH_2)_q-NR_5R_6$; $-C(CH_3)_2-CH_2-NR_5R_6$; o $-C(=O)NR_5R_6$ en el que q es 0, 1, 2 o 3 y en el que R_5 y R_6 , independientemente el uno del otro, son:

- 15
- un átomo de hidrógeno;
 - un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, preferentemente metilo;
 - un grupo *terc*-butiloxicarbonilo;
 - un grupo seleccionado entre:



o en el que R_5 y R_6 , junto con el nitrógeno puente, forman las siguientes estructuras:



- 20 en las que R_a es un grupo fenilo, a su vez sustituido opcionalmente con un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no

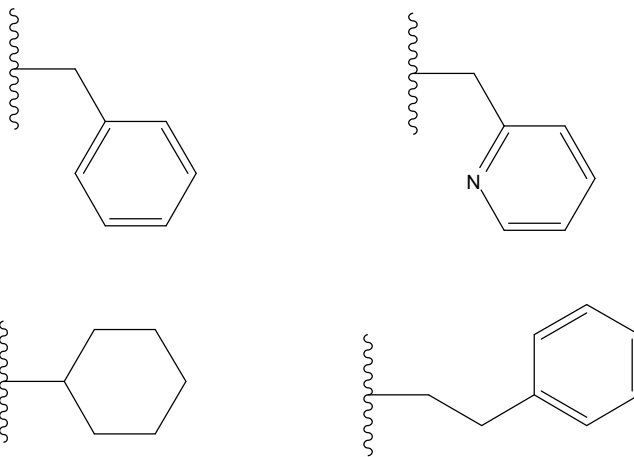
ramificado, un átomo halógeno, -OH o -CN; o un -NRR' en el que **R** y **R'** son, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado;

R_b es un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo o isopropilo; un átomo halógeno; -OH; o -CN; y

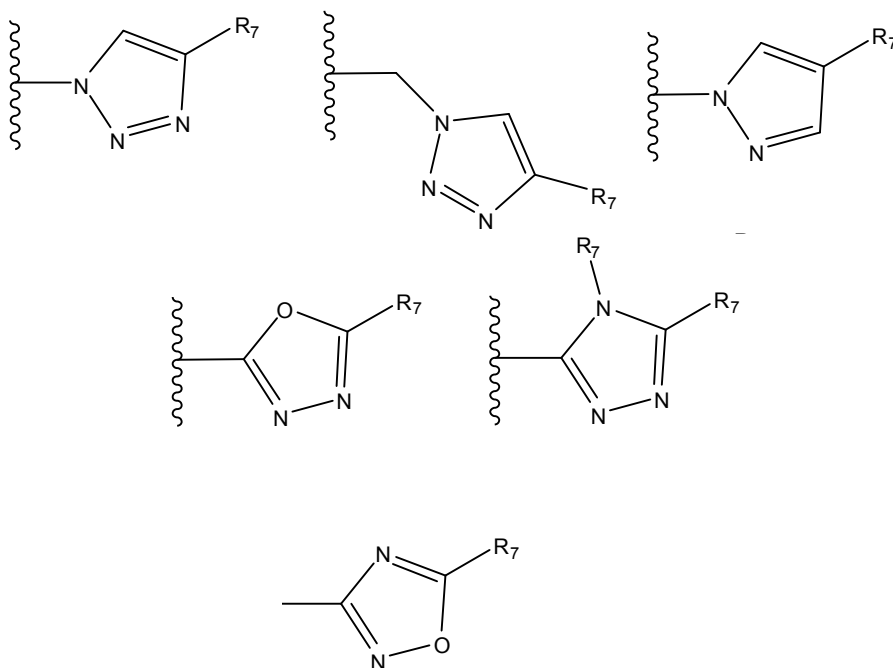
5 **R_c** es un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo o isopropilo; un átomo halógeno; -OH; o -CN; u =O.

Una realización particularmente preferente adicional está representada por compuestos de fórmula general (I) en la que **R₁** es un radical alquilo C₁₋₆, más preferentemente un radical alquilo C₁₋₄ y, aún más preferentemente, metilo o etilo;

10 **R₂** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo; un átomo halógeno, preferentemente cloro; haloalquilo, preferentemente trifluorometilo; un -SR_{2a}; un -NR_{2a}R_{2b}; o un -OR_{2a}; en los que **R_{2a}** y **R_{2b}** se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo, etilo, isopropilo o isobutilo; -(CH₂)₂-O-CH₃; o un grupo seleccionado entre:



15 y **R₃** representa un grupo seleccionado entre:

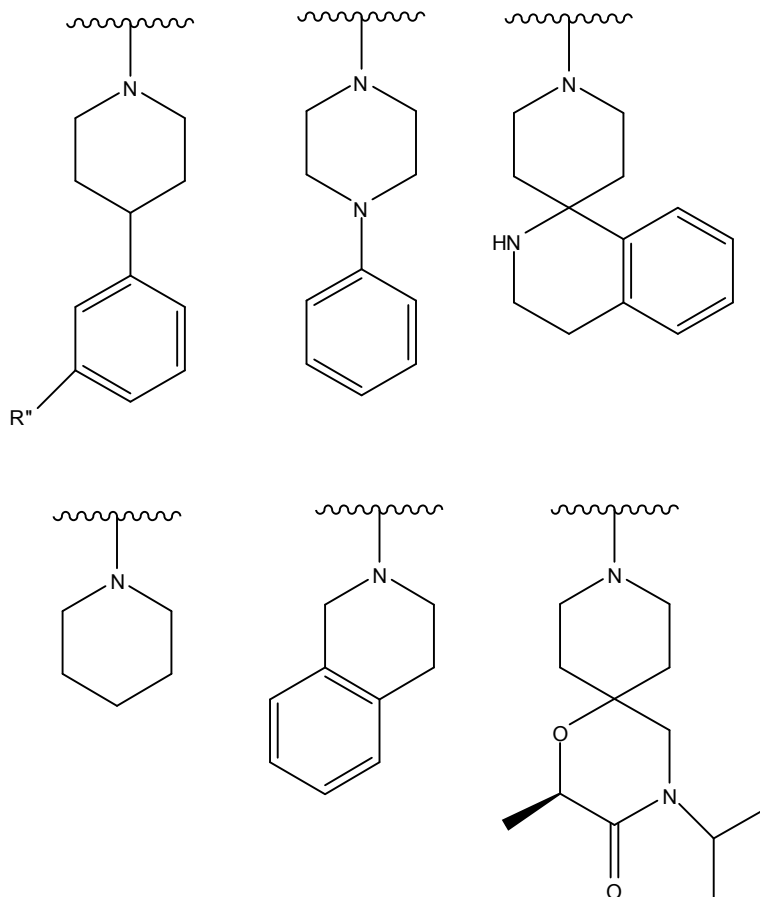


en las que **R₇** es:

- 20
- un átomo de hidrógeno;
 - un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo o etilo;
 - un grupo -C(=O)H;
 - un -(CH₂)_p-NR_{7a}R_{7b} siendo **p** 0, 1, 2 o 3 o un -(CH)R_{7c}R_{7d};

en los que R_{7a} y R_{7b} , independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado, preferentemente metilo o etilo; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; un grupo bencilo sustituido opcionalmente con un halógeno; un grupo fenetilo; un $-(CH_2)$ -ciclopropilo; un grupo hidroxietoxietilo; $-OH$; un grupo $C(=O)H$; un grupo piridinilmetilo; o R_{7a} y R_{7b} , junto con el nitrógeno puente, representan una de las siguientes estructuras:

5



en las que R'' es un hidrógeno o un grupo $-OH$;

y en las que R_{7c} y R_{7d} , independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado; o un radical alcoxi C_{1-6} , preferentemente etoxi.

10 Los compuestos de la presente invención representados por la fórmula (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de dobles enlaces (p. ej., *Z*, *E*). Los isómeros únicos enantiómeros o diastereoisómeros y sus mezclas quedan contemplados por el ámbito de la presente invención.

15 Entre todos los compuestos descritos por la fórmula general (I), se prefieren los siguientes compuestos por mostrar un intenso efecto inhibitor respecto a la subunidad $\alpha_2\delta-1$ de los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC):

- [1] metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- [2] (*R*)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- 20 [3] (*S*)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- [4] metil(2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- [5] (2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- 25 [6] metil(2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [7] metil(3-metil-2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)butil)carbamato de *terc*-butilo;
- 30 [8] metil(2-(4-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;

- [9] metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- [10] (*R*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- 5 [11] (*S*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- [12] metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [13] (*R*)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 10 [14] (*S*)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [15] metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 15 [16] (*R*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [17] (*S*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [18] metil(2-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-1-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- 20 [19] metil(2-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-1-feniletil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etil;
- [20] metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 25 [21] bencil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [22] metil(2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo;
- [23] metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 30 [24] metil(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenetil)carbamato de *terc*-butilo;
- [25] metil(2-metil-2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 35 [26] metil(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)carbamato de *terc*-butilo;
- [27] 3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- [28] 4-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-4-fenilpiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 40 [29] 9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [30] 9-etil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [31] 9-metil-6-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [32] 6-(3-metoxifenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [33] 3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzonitrilo;
- 50 [34] 6-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [35] 6-(3-bromofenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [36] 6-(3-(2-hidroxietil)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [37] 6-(4-metoxifenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [38] 6-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [39] metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [40] ((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [41] bencil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 60 [42] 6-(3-(4-(dietoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [43] metil(2-(1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo;
- [44] metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 65 [45] metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-pirazol-4-

- il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [46] metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-imidazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [47] metil((5-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 5 [48] metil(3-(2-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- [49] metil(4-metil-3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)pentil)carbamato de *terc*-butilo;
- 10 [50] metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)butil)carbamato de *terc*-butilo;
- [51] metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [52] metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 15 [53] metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-3-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [54] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [55] 4-(3-(4-etil-5-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(etilamino)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [56] (3-(3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [57] (3-((3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 25 [58] (3-(3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [59] (3-(3-(8-(dimetilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- 30 [60] (3-((3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [61] (2-fluoroetil)(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [62] metil(2-(3-((9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- 35 [63] metil(2-(4-((9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- [64] metil(4-((9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)bencil)carbamato de *terc*-butilo;
- 40 [65] (*R*)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [66] *N*-etil-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-2-amina;
- [67] *N*-etil-6-(3-metoxibencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-2-amina;
- 45 [68] *N*-etil-6-(4-metoxibencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-2-amina;
- [69] (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [70] (*R*)-(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 50 [71] (*S*)-(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [72] (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [73] (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- 55 [74] (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [75] (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-metilbutil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 60 [76] (2-(4-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [77] (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [78] (*R*)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 65 [79] (*S*)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-

- fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [80] (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 5 [81] (*R*)-(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [82] (*S*)-(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [83] (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 10 [84] (*R*)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [85] (*S*)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [86] (2-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-1-feniletil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 15 [87] (2-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [88] (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 20 [89] bencil(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [90] (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [91] (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 25 [92] (3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenetil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [93] (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-2-metilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 30 [94] (3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [95] 3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- [96] 4-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-4-fenilpiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 35 [97] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [98] 2-(isobutilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [99] 2-((2-metoxietil)amino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [100] 9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [101] 2-amino-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [102] 2-(bencilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [103] 2-(ciclohexilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [104] 2-(bencil(metil)amino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [105] 9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(fenetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [106] 9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [107] 9-etil-2-(etilamino)-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [108] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-3-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [109] 2-(etilamino)-6-(3-metoxifenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [110] 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)benzoniitrilo;
- [111] 6-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [112] 2-(etilamino)-6-(3-(2-hidroxietil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [113] 2-(etilamino)-6-(3-(2-hidroxietil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [114] 2-(etilamino)-6-(4-metoxifenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;

- [115] 6-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [116] ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 5 [117] ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [118] bencil((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [119] 6-(3-(4-(dietoximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [120] (2-(1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [121] ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 15 [122] ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [123] ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-imidazol-4-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [124] ((5-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 20 [125] (3-(2-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [126] (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-4-metilpentil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 25 [127] (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)butil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [128] (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [129] (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-3-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 30 [130] (*R*)-(3-((3-(2-amino-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [131] (*R*)-(3-((3-(2-dimetilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 35 [132] (*R*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metilamino)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- [133] (3-(3-(2-(dimetilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [134] (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(2-fluoroetil)carbamato de *terc*-butilo;
- 40 [135] (2-(3-((2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [136] (2-(4-((2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 45 [137] (4-((2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)metil)bencil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [138] (*R*)-(3-((3-(2-metoxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [139] (3-(3-(2-metoxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 50 [140] (*R*)-(3-((3-(2-hidroxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [141] (3-(3-(2-hidroxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 55 [142] (*R*)-(3-((3-(2,9-dimetil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [143] (3-((3-(2,9-dimetil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [144] (3-(3-(2,9-dimetil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- 60 [145] (*R*)-metil(3-((3-(9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- [146] metil(3-((3-(9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 65 [147] metil(3-(3-(9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;

- [148] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [149] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [150] (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [151] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [152] (R)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [153] (S)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [154] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [155] 9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [156] 6-(3-(2-(amino-1-feniletoksi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [157] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((1-(metilamino)propan-2-il)oksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [158] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-metil-1-(metilamino)butan-2-il)oksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [159] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [160] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [161] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [161] (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [163] 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [164] (R)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [165] (S)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [166] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-2-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [167] 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-2-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [168] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [169] 6-(3-(3-(bencilamino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [170] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)etoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [171] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)propil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [172] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)etil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [173] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-metil-1-(metilamino)propan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [174] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((metilamino)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [175] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(pirrolidin-3-iloksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [176] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((4-fenilpiperidin-4-il)oksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [177] 2-(etilamino)-6-(3-hidroxifenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [178] 2-(etilamino)-6-(4-hidroxifenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [179] 9-metil-2-(metiltio)-6-(3-(((4-fenilpiperidin-4-il)oksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [180] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [181] 6-(3-(4-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [182] 6-(3-(4-((bencilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [183] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(2-(metilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;

- [184] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((4-((metilamino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [185] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metilamino)metil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [186] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metilamino)metil)-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [187] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(5-((metilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [188] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [189] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((4-metil-1-(metilamino)pentan-3-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [190] 9-metil-6-(3-(((4-metil-1-(metilamino)pentan-3-il)oxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [191] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((4-(metilamino)butan-2-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [192] 9-metil-6-(3-(((4-(metilamino)butan-2-il)oxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [193] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(piridin-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [194] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(piridin-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [195] (*R*)-2-amino-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [196] (*R*)-2-(dimetilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [197] (*R*)-9-metil-2-(metilamino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [198] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [199] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [200] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [201] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [202] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((metilamino)metil)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [203] (*R*)-*N*-etil-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-2-amina;
- 40 [204] (*R*)-2-metoksi-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [205] (*R*)-2-hidroxi-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [206] (*R*)-2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [207] (*R*)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [208] 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [209] (*R*)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [210] (*S*)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [211] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [212] (*R*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [213] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [214] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [215] (*R*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [216] (*S*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [217] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-

- e)[1,4]diazepin-5-ona;
- [218] (R)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [219] (S)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [220] 2-(etilamino)-6-(3-(3-((2-fluoroetilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [221] 2-metoxi-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [222] 2-hidroxi-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [223] 2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [224] 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [225] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [226] 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [227] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [228] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [229] 8-(dimetilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [230] 2-(dimetilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [231] 2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [232] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [233] 4-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-3,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo;
- [234] 4-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 35 [235] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(piperidin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [236] (R)-6-(3-((3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [237] (S)-6-(3-((3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [238] 6-(3-(3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [239] 6-(3-(2-(dimetilamino)-1-feniletoksi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [240] 6-(3-(3-(bencil(metil)amino)propil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [241] 6-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [242] 6-(3-(4-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [243] 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [244] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenetil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [245] 6-(3-(4-((bis(ciclopropilmetil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [246] 6-(3-(4-(((ciclopropilmetil)(metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [247] 6-(3-(4-(2-(bencil(metil)amino)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [248] 6-(3-(4-(2-(dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [244] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(2-(metil(fenetil)amino)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [250] 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;

- [251] 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [252] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenetil)amino)metil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [253] 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [254] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenetil)amino)metil)-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [255] 6-(3-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [256] 6-(3-(3-(bencil(metil)amino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [257] 6-(3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [258] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metil(fenetil)amino)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [259] 6-(3-(1-bencilpiperidin-4-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [260] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [261] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(1-fenetilpiperidin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [262] 6-(3-((1-(bencil(metil)amino)propan-2-il)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [263] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((1-(metil(fenetil)amino)propan-2-il)oxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [264] 6-(3-(2-(bencil(metil)amino)etoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [265] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metil(fenetil)amino)etoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [266] 6-(3-((1-bencilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [267] 6-(3-((1-(bencil(metil)amino)-3-metilbutan-2-il)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [268] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-metil-1-(metil(fenetil)amino)butan-2-il)oxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [269] 6-(3-(2-(bencil(metil)amino)etil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [270] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metil(fenetil)amino)etil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [271] 9-metil-6-(3-(((1-metil-4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [272] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((1-metil-4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [273] 2-(etilamino)-6-(3-(4-(((2-(2-hidroxietoxi)etil)(metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [274] 4-metilbencenosulfonato de 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenetilo;
- [275] 2-(etilamino)-6-(3-(2-(4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)etil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [276] (*R*)-9-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
- 50 [277] (1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído;
- [278] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [279] 2-(etilamino)-6-(3-(4-((4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [280] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [281] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [282] 6-(3-(4-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [283] 6-(3-(4-((3,4-dihidro-2*H*-espiro[isoquinolino-1,4'-piperidin]-1'-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [284] (*R*)-9-((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;

- [285] 6-(3-(4-(((ciclopropilmetil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [286] 2-(etilamino)-6-(3-(4-(((etilamino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [287] 2-(etilamino)-6-(3-(4-(((4-fluorobencil)(metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [288] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(((metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [289] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [290] 2-(etilamino)-6-(3-(4-(((2-(2-hidroxi)etil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [291] 6-(3-(4-(((4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [292] 6-(3-(4-(((4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [293] 6-(3-(4-(((4-(dimetilamino)-4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [294] 6-(3-(4-(((4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [295] 6-(3-(4-(((4-(dimetilamino)-4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [296] 6-(3-(4-(((4-(dimetilamino)-4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [297] (3-(3-(8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [298] (S)-(3-(3-(8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [299] (S)-(3-(4-(((8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)metil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- 30 [300] (3-(3-(8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *tert*-butilo;
- [301] (S)-(3-(4-(((1,8-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)metil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- 35 [302] (3-(3-(1,8-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [303] (3-(3-(1,8-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *tert*-butilo;
- [304] (S)-8-amino-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [305] (S)-8-amino-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [306] 1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [307] 1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [308] (S)-1,8-dimetil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [309] 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)benzoato de metilo;
- 50 [310] 2-(etilamino)-6-(3-(2-hidroxi)etil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [311] 6-(3-bromofenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [312] 6-(3-(4-(Dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [313] ácido 3-(2-(Etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)benzoico;
- [314] 6-(3-(4-(Dimetilamino)-4-fenilpiperidina-1-carbonil)-fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [315] 9-metil-6-(4-(((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [316] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [317] 1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [318] 9-metil-6-(2-(((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [319] 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [320] 9-metil-6-(2-(((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-

- e][1,4]diazepin-5-ona;
 [321] 9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [322] 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 5 [323] 1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoksi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [324] (R)-8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoksi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 10 [325] (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoksi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [326] (S)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoksi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 15 [327] (R)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoksi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [328] 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [329] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoksi)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 20 [330] 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoksi)metil)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [331] (S)-8-metoksi-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoksi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 25 [332] (S)-2-amino-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [333] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [334] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 30 [335] 2-(bencilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [336] 9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 35 [337] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [338] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [339] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 40 [340] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [341] (R)-9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 45 [342] (R)-9-metil-2-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [343] (R)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [344] (R)-2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)(metil)amino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 50 [345] 2-(etilamino)-6-(3-((3-((2-fluoroetil)amino)-1-(tiofen-2-il)propoksi)metil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [346] (S)-2-amino-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 55 [347] (R)-2-amino-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [348] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [349] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 60 [350] (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [351] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 65 [352] (S)-2-amino-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [353] 2,9-dimetil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-

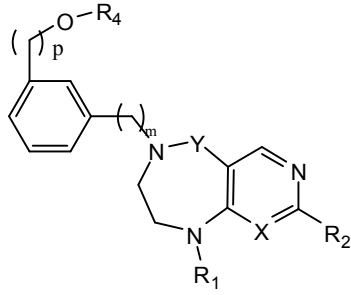
- 5-ona;
- [354] 2-etil-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [355] 2,9-dimetil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [356] (R)-2-etil-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [357] (R)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [358] (S)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [359] (S)-2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [360] (R)-2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [361] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [362] 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [363] (R)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [364] (S)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [365] 9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [366] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [367] 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [368] 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [369] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [370] 9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [371] 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [372] 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [373] 9-metil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [374] 9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [375] (S)-2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [376] 6-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [377] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [378] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [379] (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [380] (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [381] 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [382] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [383] (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [384] (S)-8-(dimetilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [385] (S)-8-metoxi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [386] (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [387] 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;

- [388] 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(3-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [389] (S)-1-etil-8-metoxi-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [390] 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiazol-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [391] (S)-1-etil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [392] 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(5-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [393] (S)-2-metoxi-9-metil-6-(3-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [394] (S)-6-(3-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [395] (S)-9-etil-2-metoxi-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [396] 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(4-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [397] (S)-2-metoxi-9-metil-6-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [398] (S)-9-etil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [399] (S)-9-fluoro-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [400] (S)-9-cloro-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [401] (S)-6-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [402] (S)-2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [403] (S)-6-(4-fluoro-2-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [404] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [405] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [406] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [407] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [408] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [409] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [410] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [411] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [412] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [413] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [414] (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [415] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [416] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [417] (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [418] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [419] (S)-2-(dimetilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [420] (S)-2-amino-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;

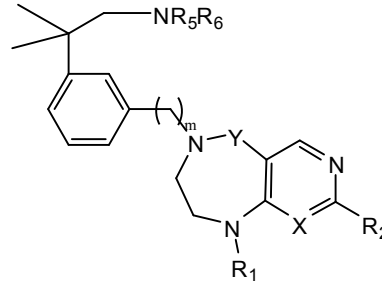
- [421] 2,9-dimetil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [422] 2,9-dimetil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [423] 2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [424] 2,9-dimetil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [425] 2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [426] 2-etil-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [427] (R)-2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [428] (S)-2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [429] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [430] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [431] 9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [432] 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [433] (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [434] (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [435] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [436] (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [437] (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [438] 6-(3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)etil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [439] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(piperidin-1-il)etoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [440] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-morfolinoetoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [441] 6-(3-(5-((4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [442] 6-(3-(5-((4-(dimetilamino)-4-(3-hidroksifenil)piperidin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [443] 6-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [444] 4-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-8-metoksi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [445] 4-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [446] 6-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-2-metoksi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [447] 6-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [448] 4-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-8-metoksi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [449] 4-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [450] 6-(4-(1-(4-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-2-metoksi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [451] 6-(4-(1-(4-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [452] 4-(4-(1-(4-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-8-metoksi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [453] 4-(4-(1-(4-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [454] 6-(4-(1-(2-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-2-metoksi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [455] 6-(4-(1-(2-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [456] 4-(4-(1-(2-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-

- ona;
- [457] 6-(4-(1-(3-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [458] 6-(4-(1-(3-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [459] 4-(4-(1-(3-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [460] 6-(4-(1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [461] 6-(4-(1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [462] 4-(4-(1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [463] (S)-8-metoxi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [464] 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(5-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [465] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(5-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [466] 8-metoxi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(5-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [467] 8-metoxi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [468] 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [469] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [470] (S)-4-(3-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [471] (S)-4-(3-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-8-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [472] (S)-6-(3-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [473] (S)-6-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [474] (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-8-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [475] (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [476] (S)-8-metoxi-1-metil-4-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [477] (S)-1-metil-4-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [478] (S)-9-metil-6-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [479] (S)-6-(3-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [480] (S)-6-(3-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [481] (S)-4-(3-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [482] (S)-6-(2-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [483] (S)-6-(2-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [484] (S)-4-(2-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [485] (S)-2-etoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [486] (S)-8-metoxi-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [487] (S)-1-isopropil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona; y
- [488] (S)-9-isopropil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona.
- 65

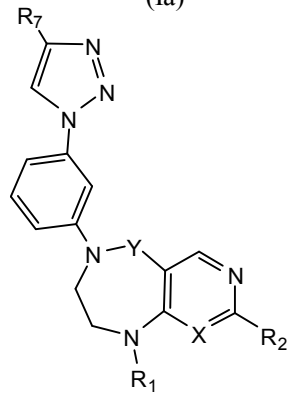
Entre los compuestos de fórmula general (I) algunos subgrupos de los compuestos han mostrado además una afinidad dual respecto a la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 de los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC) y el transportador de noradrenalina (NET). Estos compuestos que tienen una afinidad dual representan las realizaciones preferentes de la invención y están representados por una de las siguientes fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) o (Ig):



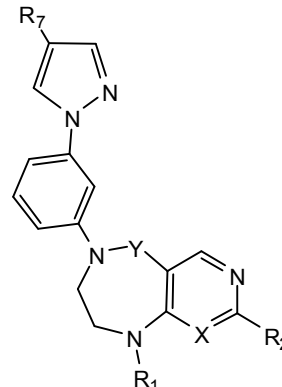
(Ia)



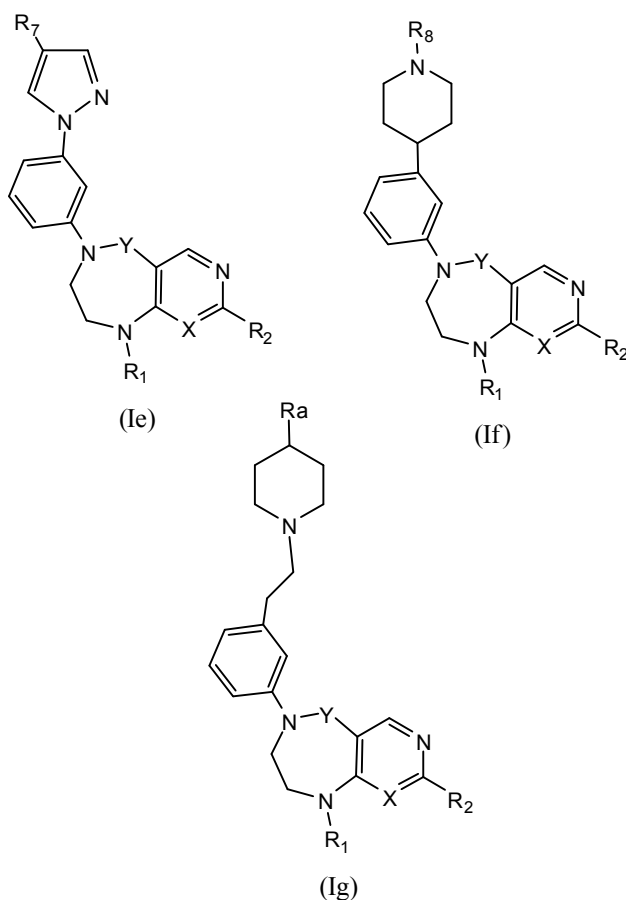
(Ib)



(Ic)

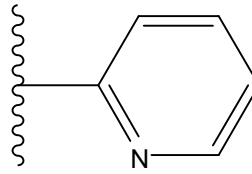
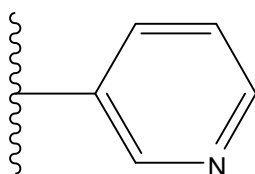
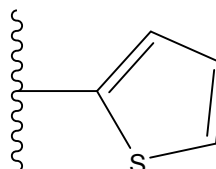
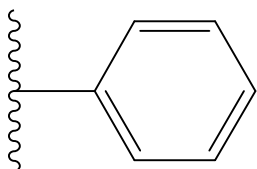


(Id)



en las que **X**, **Y**, **R₁**, **R₂**, **m** y **p** son tal como se han definido anteriormente para la fórmula general (I), y

R₄ representa un resto $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$ o un $-\text{CH}_2-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$ en la que **R_{4a}** es un grupo seleccionado entre:



5

y **R_{4b}** representa un resto $-(\text{CH}_2)_j-\text{NR}_{4b'}\text{R}_{4b''}$ siendo **j** 0, 1, 2 o 3 y **R_{4b'}** y **R_{4b''}** son, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo; un grupo bencilo; o un grupo fenetilo;

10

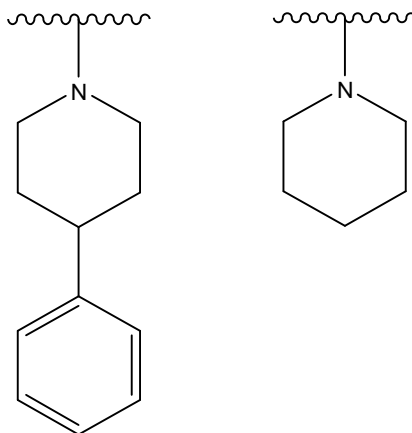
R₅ y **R₆** son independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo;

R₇ es un resto $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_{7a}\text{R}_{7b}$ siendo **p** 0, 1, 2 o 3 y en el que

R_{7a} y **R_{7b}**, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, preferentemente metilo; un grupo bencilo sustituido opcionalmente con un halógeno,

un grupo fenetilo; un grupo $-(CH_2)$ -ciclopropilo; un grupo piridinilmetilo; o

R_{7a} y R_{7b} , junto con el nitrógeno puente, forman una de las siguientes estructuras:



R_8 es un grupo fenetilo; y

5 R_a es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con un grupo $-OH$.

Los compuestos preferidos de la invención que muestran un efecto inhibitor dual respecto a la subunidad $\alpha_2\delta-1$ de los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC) y el transportador de noradrenalina (NET) se seleccionan a partir del siguiente grupo:

- [148] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [149] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [150] (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [151] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [152] (R)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [153] (S)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [154] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [156] 6-(3-(2-(amino-1-feniletoksi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [159] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [160] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [161] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [161] (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [163] 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [164] (R)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [165] (S)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [166] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-2-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [167] 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-2-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [169] 6-(3-(3-(bencilamino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [173] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-metil-1-(metilamino)propan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;

- [176] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [179] 9-metil-2-(metiltio)-6-(3-(((4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [182] 6-(3-(4-((bencilamino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [183] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(2-(metilamino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [193] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(piridin-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [194] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(piridin-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [195] (*R*)-2-amino-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [196] (*R*)-2-(dimetilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [197] (*R*)-9-metil-2-(metilamino)-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [198] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [199] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [201] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [203] (*R*)-*N*-etil-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-2-amina;
- [204] (*R*)-2-metoksi-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [205] (*R*)-2-hidroxi-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [206] (*R*)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [207] (*R*)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [208] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [209] (*R*)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [210] (*S*)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [211] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [212] (*R*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [213] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [214] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [215] (*R*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [216] (*S*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [217] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [218] (*R*)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [219] (*S*)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [220] 2-(etilamino)-6-(3-(3-((2-fluoroetilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [221] 2-metoksi-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [222] 2-hidroxi-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [223] 2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;

- [224] 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [225] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [226] 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [227] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [229] 8-(dimetilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [230] 2-(dimetilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [231] 2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [232] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [236] (R)-6-(3-((3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [237] (S)-6-(3-((3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [238] 6-(3-(3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [239] 6-(3-(2-(dimetilamino)-1-feniletoksi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [240] 6-(3-(3-(bencil(metil)amino)propil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [241] 6-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [242] 6-(3-(4-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [243] 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [244] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenetil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [246] 6-(3-(4-(((ciclopropilmetil)(metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [251] 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [252] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenetil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [253] 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1H-imidazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [254] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenetil)amino)metil)-1H-imidazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [256] 6-(3-(3-(bencil(metil)amino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [261] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(1-fenetilpiperidin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [264] 6-(3-(2-(bencil(metil)amino)etoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [265] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metil(fenetil)amino)etoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [271] 9-metil-6-(3-(((1-metil-4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [272] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((1-metil-4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [275] 2-(etilamino)-6-(3-(2-(4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)etil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [278] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [279] 2-(etilamino)-6-(3-(4-((4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [281] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [285] 6-(3-(4-(((ciclopropilmetil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;

- [287] 2-(etilamino)-6-(3-(4-(((4-fluorobencil)(metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [288] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(((metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [289] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(((metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [304] (S)-8-amino-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [305] (S)-8-amino-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [307] 1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [308] (S)-1,8-dimetil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [315] 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [316] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [321] 9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [322] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [323] 1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [325] (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [326] (S)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [327] (R)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [328] 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [329] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [330] 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [331] (S)-8-metoksi-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [333] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [334] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [335] 2-(bencilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [336] 9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [340] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [341] (R)-9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [342] (R)-9-metil-2-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [343] (R)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [344] (R)-2-(((5-fluoropiridin-2-il)metil)(metil)amino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [347] (R)-2-amino-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [348] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [349] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [350] (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [351] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;

- [352] (S)-2-amino-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [353] 2,9-dimetil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [354] 2-etil-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [355] 2,9-dimetil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [356] (R)-2-etil-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [357] (R)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [358] (S)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [360] (R)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [364] (S)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [366] 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [367] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [368] 9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [369] 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [372] 9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [374] 6-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-2-metoksi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [375] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [378] (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [379] 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [380] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [381] (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [382] (S)-8-(dimetilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [383] (S)-8-metoksi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [384] (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [385] 2-metoksi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [386] 2-metoksi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(3-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [387] (S)-1-etil-8-metoksi-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [388] 2-metoksi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiazol-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [389] (S)-1-etil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [391] (S)-2-metoksi-9-metil-6-(3-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [392] (S)-6-(3-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoksi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [395] (S)-2-metoksi-9-metil-6-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [396] (S)-9-etil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [397] (S)-9-fluoro-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [398] (S)-9-cloro-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-

- e][1,4]diazepin-5-ona;
 [399] (S)-6-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [400] (S)-2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 5 [401] (S)-6-(4-fluoro-2-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [402] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 10 [405] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [406] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [408] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 15 [411] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [413] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 20 [414] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [415] (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [416] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 25 [417] (S)-2-(dimetilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [418] (S)-2-amino-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 30 [419] 2,9-dimetil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [420] 2,9-dimetil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [422] 2,9-dimetil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 35 [423] 2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [425] (R)-2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 40 [426] (S)-2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [427] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [428] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [430] 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 45 [433] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [434] (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [435] (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 50 [436] 6-(3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)etil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [437] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(piperidin-1-il)etoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona; y
 55 [442] 4-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-8-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;

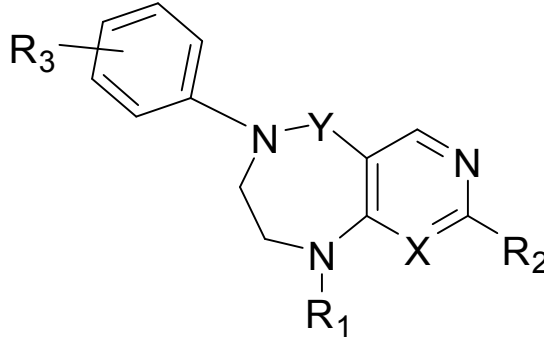
En otro aspecto, la invención se refiere a los procedimientos para obtener los compuestos de fórmula general (I). Se han desarrollado varios procedimientos para obtener todos los compuestos de la invención, y los procedimientos se explicarán a continuación en los procedimientos A, B y C.

- 60 Si se desea, los productos de reacción obtenidos se pueden purificar mediante procedimientos convencionales, tales como cristalización y cromatografía. Cuando los procedimientos descritos a continuación para la preparación de los compuestos de la invención produzcan mezclas de estereoisómeros, estos isómeros se pueden separar mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos se pueden preparar en forma racémica o se pueden preparar los enantiómeros individuales ya sea mediante síntesis

enantioespecífica o mediante resolución.

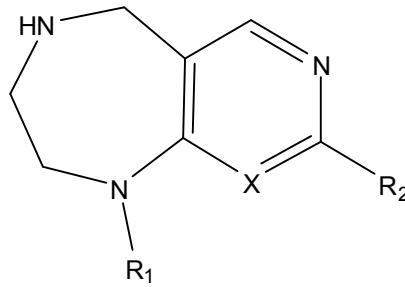
PROCEDIMIENTO A

5 El procedimiento A representa un primer procedimiento para sintetizar compuestos de acuerdo con la fórmula general (I). El procedimiento A permite la preparación de compuestos de fórmula general (I) que son compuestos de fórmula (I) en la que m es 0 e Y representa un C=O o un CH₂. En este sentido, se describe un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula general (I):

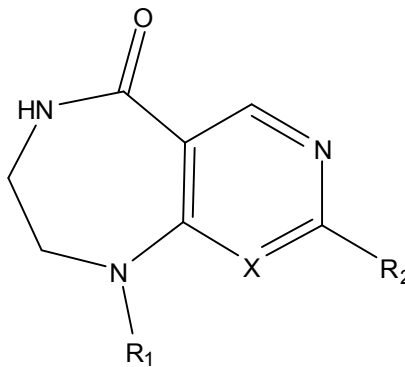


(I')

que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (VII) o fórmula (IV):

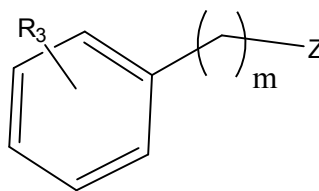


(VII)



(IV)

y un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

10

15

en las que R_1 , R_2 , R_3 y X e Y son tal como se han definido para la fórmula general (I) a lo largo de la presente descripción, m es 0 y Z es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno.

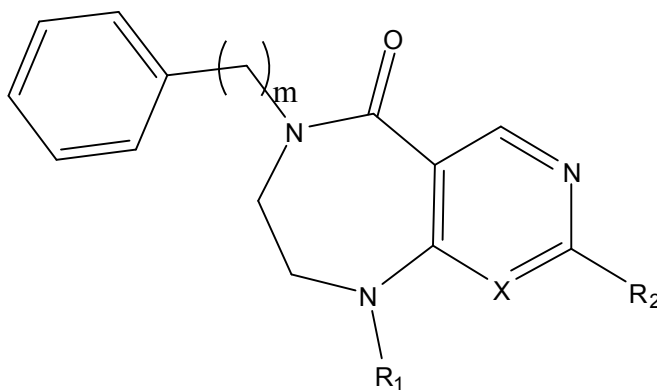
La reacción, cuando Y es $-CH_2-$ se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de un catalizador de Pd, preferentemente $Pd_2(dba)_3$ y un ligando adecuado, preferentemente 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenil (Xphos) o 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno ('Bu-Xantphos), en presencia de una base, preferentemente KO^tBu o Cs_2CO_3 y en un disolvente orgánico, preferentemente tolueno o 1,4-dioxano, en un intervalo de temperatura preferentemente de entre 50-140 °C.

En el caso en el que Y es $C=O$, preferentemente, la reacción de acoplamiento del intermedio de fórmula general (VII) con un compuesto de fórmula general (VIII) se lleva a cabo en presencia de una sal de cobre como catalizador, preferentemente CuI , también de un ligando apropiado, preferentemente $N1,N2$ -dimetiletano-1,2-diamina, y una base inorgánica, preferentemente K_3PO_4 o K_2CO_3 en un disolvente orgánico, preferentemente 1,4-dioxano o N,N -dimetilformamida (DMF) en un intervalo de temperatura de, preferentemente, entre 80 -130 °C.

PROCEDIMIENTO B

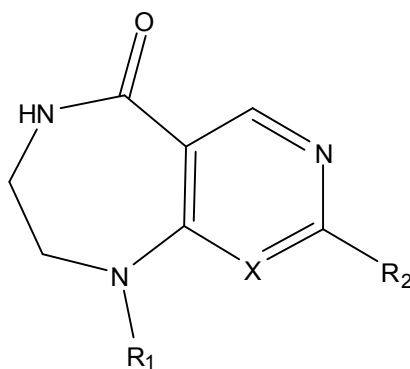
El Procedimiento B representa un procedimiento para sintetizar compuestos de acuerdo con la fórmula general (I''), concretamente compuestos de fórmula general (I), en la que m es 1 o 2 e Y representa un $C=O$.

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



(I'')

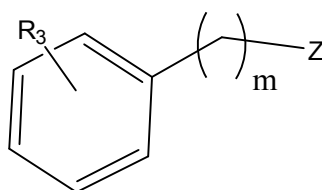
que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

20

y un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

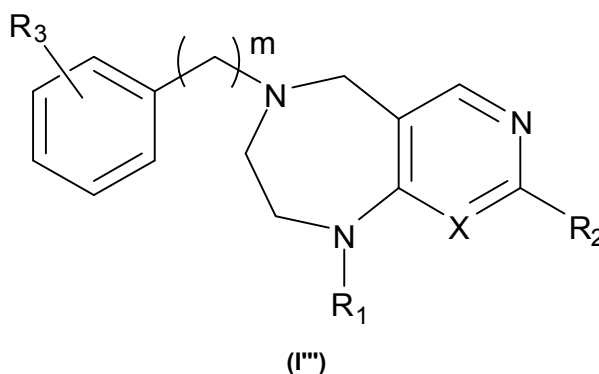
en las que R_1 , R_2 , R_3 y X son tal como se han definido para la fórmula general (I) a lo largo de la presente descripción, m representa 1 o 2 y Z representa un grupo saliente adecuado, tal como, por ejemplo, un halógeno.

5 La reacción entre (IV) y (VIII) se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de una base, preferentemente NaH, en un disolvente orgánico, preferentemente THF o DMF, en un intervalo de temperatura preferentemente de entre 0-60 °C.

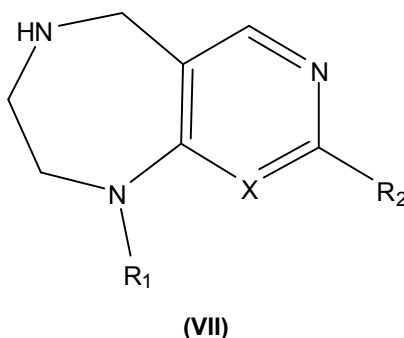
PROCEDIMIENTO C

El procedimiento C representa un tercer procedimiento para sintetizar compuestos de acuerdo con la fórmula general (I). El procedimiento C permite la preparación de compuestos de fórmula general (I'') que son compuestos de fórmula (I) en la que m es 1 o 2 e Y representa un CH_2 -.

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



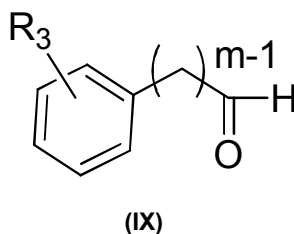
que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (VII):



15

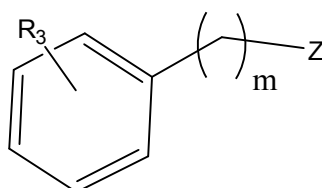
y:

a) un compuesto de fórmula (IX)



20

b) o un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

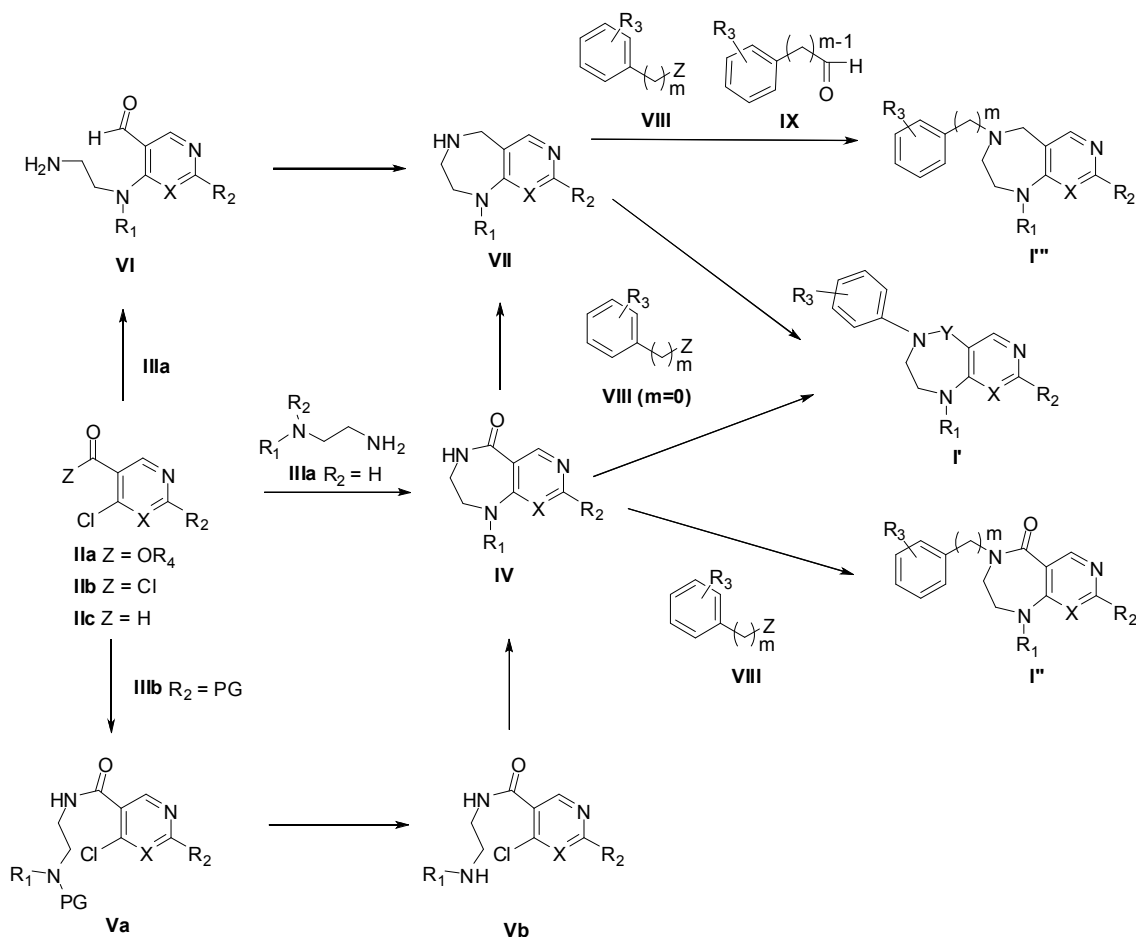
en las que R_1 , R_2 , R_3 y X son como se han definido para la fórmula general (I) a lo largo de la presente descripción, m es 1 o 2 y Z es un grupo saliente adecuado, tal como un halógeno.

5 La reacción de tipo aminación reductora de un intermedio de fórmula (VII) y un aldehído de fórmula (IX) se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de un agente reductor, preferentemente triacetoxiborohidruro de sodio, y en presencia de una base, preferentemente diisopropiletilamina (DIPEA) o trietilamina (TEA), en un disolvente orgánico, preferentemente 1,2-dicloroetano (DCE).

10 La reacción entre (VII) y (VIII) se lleva a cabo, preferentemente, en presencia de una base, preferentemente NaH, en un disolvente orgánico, preferentemente THF o DMF, en un intervalo de temperatura preferentemente de entre 0-60 °C.

Las diferentes reacciones de los procedimientos A, B y C, así como también las reacciones para preparar los compuestos intermedios para tales reacciones se representan en el esquema 1:

Esquema 1



15 Los compuestos intermedios VII y IV, los cuales son los reactivos básicos para producir los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los procedimientos A, B y C se pueden preparar mediante diferentes rutas, como se muestra en el esquema 1 anterior.

20 Por ejemplo, el compuesto (IV) se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (IIa) en la que R_4 es un alquilo, preferentemente etilo o metilo, con una diamina de fórmula general (IIIa), idealmente en presencia de una base, preferentemente KO^tBu y en un disolvente orgánico, preferentemente tetrahidrofurano (THF), o una mezcla de un disolvente orgánico y agua, preferentemente THF/agua, a una temperatura adecuada, preferentemente, en el intervalo de entre 0-60 °C.

Como alternativa, los intermedios de fórmula general IV se pueden preparar mediante la siguiente secuencia de reacciones (Esquema 1):

25 a) La reacción de un compuesto de fórmula (IIb) con una amina de fórmula (IIIb), en las que PG (Grupo Protector)

es un grupo protector de aminas tal como un carbamato, preferentemente *tert*-butoxicarbonilo, en presencia de una base, preferentemente DIPEA o TEA, en un disolvente orgánico, preferentemente THF o DCM, en un intervalo de temperatura de entre 0-60 °C.

5 b) La reacción de desprotección de un compuesto de fórmula general (Va) mediante cualquier procedimiento adecuado, tal como un tratamiento con un ácido, preferentemente 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.

c) La reacción intramolecular de un intermedio de fórmula general Vb en presencia de una base, preferentemente Cs₂CO₃ en un disolvente orgánico, preferentemente DMF en un intervalo de temperatura de entre 20-130 °C.

10 A su vez, el intermedio de fórmula (VII) también se puede preparar mediante diferentes rutas. La primera ruta sintética conlleva la siguiente secuencia de reacciones (véase el esquema 1):

a) La reacción de un compuesto de fórmula general (IIc) con una diamina de fórmula general (IIIa), en presencia de una base, preferentemente DIPEA o TEA, en un disolvente orgánico, preferentemente acetonitrilo, en un intervalo de temperatura de entre 0-60 °C.

15 b) La reacción de tipo aminación reductora intramolecular de un compuesto de fórmula VI, en presencia de un agente reductor, preferentemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente orgánico, preferentemente DCE.

Como alternativa, se pueden preparar los intermedios de fórmula general (VII) mediante la reducción de un intermedio de fórmula general IV con cualquier reactivo reductor adecuado.

20 Por otra parte, con el fin de obtener la elevada variabilidad de compuestos de fórmula general (I), los grupos funcionales de los compuestos de fórmula (I), (IV) y (VII) se pueden interconvertir utilizando diferentes procedimientos tales como:

- La reducción, en el caso de que R₂ sea un grupo funcional tioéter o un halógeno, utilizando un reactivo reductor adecuado, preferentemente trietilsilano o hidrógeno, en presencia de Pd/C como catalizador, en un disolvente orgánico, preferentemente THF.

25 • La oxidación del tioéter para obtener un sulfóxido o una sulfona, utilizando un oxidante apropiado, preferentemente ácido *m*-cloroperbenzoico en un disolvente orgánico, preferentemente diclorometano (DCM), y la reacción posterior de estos intermedios con diferentes reactivos:

a) la reacción con una amina de fórmula HNR_{2a}R_{2b} en un disolvente acuoso, tal como mezclas de etanol y agua, para proporcionar un compuesto en el que R₂ es NR_{2a}R_{2b},

30 b) la reacción con un alcóxido, tal como un alcóxido de sodio de fórmula NaOR_{2a}, en un disolvente alcohólico tal como HOR_{2a}, para proporcionar un compuesto en el que R₂ es OR_{2a},

c) la reacción con hidróxido de sodio en un disolvente acuoso, tal como mezclas de THF y agua, para proporcionar un compuesto en el que R₂ es OH,

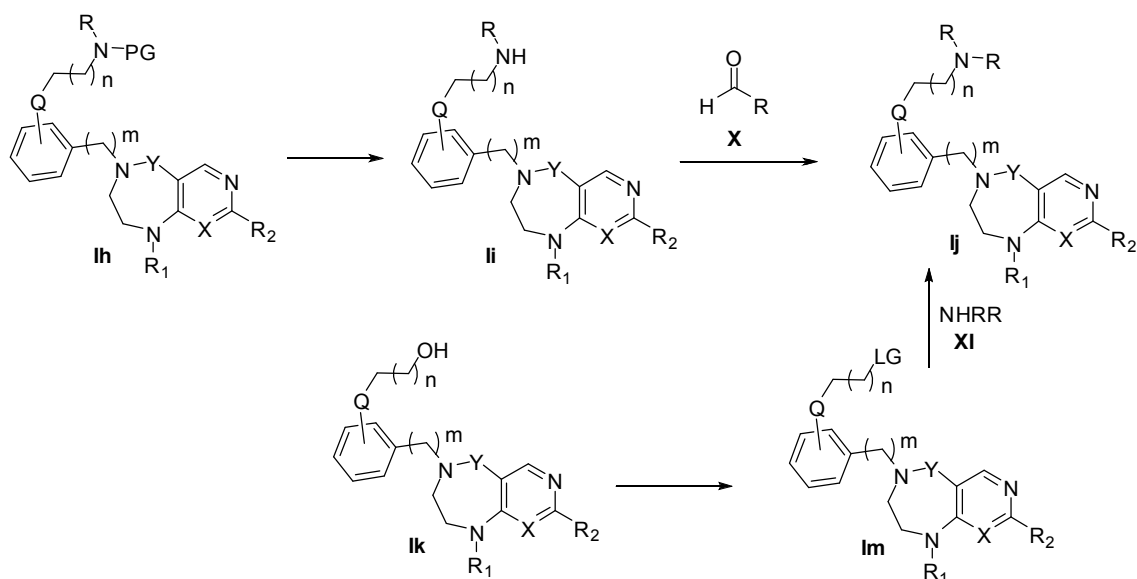
d) la reacción con un reactivo de Grignard de fórmula AlquilMgBr en un disolvente orgánico, tal como mezclas de THF y éter dietílico, para proporcionar un compuesto en el que R₂ es Alquilo,

35 e) la reacción con un reactivo reductor tal como Pd/C y trietilsilano, en un disolvente orgánico, tal como THF, para proporcionar un compuesto en el que R₂ es H.

Además, estos grupos también se pueden introducir en cualquier paso a partir de los análogos sustituidos con halógeno, es decir, a partir de compuestos de fórmula I, IV y VII, en las que R₂ es halógeno, utilizando las mismas condiciones de reacción.

40 Como alternativa, los grupos funcionales de los compuestos de fórmula I se pueden interconvertir en la posición correspondiente a R₃ utilizando diferentes procedimientos, tales como los que se muestran en el Esquema 2 y que se describen posteriormente. En dicho Esquema, Q representa el resto de transición de la molécula entre el grupo amino presente en varios compuestos de acuerdo con la invención y el anillo de fenilo de fórmula (I) que se une al resto de la molécula. Q puede ser, por ejemplo, el siguiente resto tal como se ha definido para la fórmula (I): el resto -(CH₂)_p-O-, el resto -(CH₂)_q-; el resto -C(CH₃)₂-CH₂-; -C(=O)-; o el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S; n pretende representar un grupo alquileo y R en cada posición representa cualquiera de los posibles sustituyentes definidos en el grupo amino correspondiente a lo largo de la descripción en dicha posición.

Esquema 2:



- La reacción de desprotección de un compuesto de fórmula general (Ih), en la que PG es un grupo protector de aminas tal como un carbamato, preferentemente *tert*-butoxicarbonilo o 2-trimetilsililetoxicarbonilo (Teoc), se lleva a cabo mediante cualquier procedimiento adecuado, tal como un tratamiento con un ácido, preferentemente 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. Como alternativa, la desprotección se puede realizar mediante tratamiento con ZnBr₂ en un disolvente orgánico, preferentemente DCM. También como alternativa, la desprotección de Teoc se puede realizar mediante la reacción con CsF en un disolvente orgánico, preferentemente DMF en un intervalo de temperatura de entre 20-130 °C o, como alternativa, con irradiación de microondas.
- 5 La reacción de tipo aminación reductora de los compuestos de fórmula (Ii) con un aldehído de fórmula X para obtener los compuestos de fórmula (Ij) se lleva a cabo preferentemente con un reactivo reductor, preferentemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente aprótico, preferentemente DCE, en presencia de una base orgánica, preferentemente DIPEA o TEA. Como alternativa, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de un ácido, preferentemente ácido acético.
- 10 Como alternativa, los compuestos de fórmula (Ij) se pueden obtener mediante la reacción de un compuesto de fórmula general (Im), en la que LG es un grupo saliente tal como un halógeno o sulfonato, con una amina de fórmula general XI, en un disolvente orgánico o una mezcla de un disolvente orgánico y agua, preferentemente etanol o etanol/agua, a una temperatura adecuada, tal como en el intervalo de entre 0-150 °C; como alternativa, en presencia de una base, preferentemente TEA.
- 15 Los compuestos de fórmula general (Im) se pueden obtener derivatizando un alcohol de fórmula general (Ik) mediante cualquier procedimiento adecuado, preferentemente con cloruro de metilsulfonilo en presencia de una base, preferentemente TEA, en un disolvente orgánico, preferentemente DCM, a una temperatura adecuada, tal como en el intervalo de entre -5-40 °C.
- 20 Se pueden utilizar otros procedimientos de interconversión diferentes para preparar los compuestos de fórmula general I. Uno de tales procedimientos conlleva la reacción de acoplamiento de un intermedio halogenado con un ácido borónico o éster borónico utilizando un catalizador de paladio, preferentemente *tetraquis* trifenilfosfina paladio, una base inorgánica, preferentemente NaHCO₃, en un disolvente orgánico o una mezcla de un disolvente orgánico y agua, preferentemente 1,4-dioxano o 1,4-dioxano/agua, a una temperatura adecuada, tal como en el intervalo de entre 60-150 °C, opcionalmente, utilizando radiación de microondas. Otra de tales reacciones conlleva la reacción de tipo aminación reductora de un intermedio de tipo aldehído con una amina, se lleva a cabo preferentemente con un reactivo reductor, preferentemente triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente aprótico, preferentemente DCE, en presencia de una base orgánica, preferentemente DIPEA.
- 25 Estas y otras interconversiones se describen convenientemente en la parte experimental de la presente memoria descriptiva.
- 30 Los compuestos de fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IIIa), (IIIb), (VIII) y (IX), como se muestra en el esquema 1 y los compuestos (X) y (XI) del esquema 2 están comercializados o se pueden preparar a partir de reactivos comercializados utilizando procedimientos descritos en la bibliografía.
- 35 Los compuestos de fórmula general (I), en los cuales R₃ contiene un Grupo Protector (PG), tal como Boc o 2-(trimetilsilil)etilcarbamato, se puede utilizar como intermedios útiles para la preparación de otros compuestos de

fórmula general (I) tal como se define anteriormente.

En algunas realizaciones particulares, estos compuestos intermedios de fórmula general (I) se seleccionan entre:

- metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- 5 • (*R*)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- (*S*)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- 10 • metil(2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- (2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- metil(2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 15 • metil(3-metil-2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)butil)carbamato de *terc*-butilo;
- metil(2-(4-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- 20 • (*R*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- (*S*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- 25 • metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- (*R*)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- (*S*)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 30 • metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- (*R*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 35 • (*S*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- metil(2-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-1-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- metil(2-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-2-feniletil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- 40 • metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- bencil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 45 • metil(2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo;
- metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- metil(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenetil)carbamato de *terc*-butilo;
- 50 • metil(2-metil-2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- metil(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)carbamato de *terc*-butilo;
- 55 • 3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-4-fenilpiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 • 9-etil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 9-metil-6-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 6-(3-metoxifenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzonitrilo;
- 6-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;

- 6-(3-bromofenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 6-(3-(2-hidroxietil)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 6-(4-metoxifenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 • 6-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- ((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 10 • bencil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 6-(3-(4-(dietoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- metil(2-(1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo;
- 15 • metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-imidazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 20 • metil((5-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- metil(3-(2-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- 25 • metil(4-metil-3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)pentil)carbamato de *terc*-butilo;
- metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)butil)carbamato de *terc*-butilo;
- 30 • metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-3-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 35 • (3-(3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (3-((3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 40 • (3-(3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- (3-(3-(8-(dimetilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- 45 • (3-((3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- (2-fluoroetil)(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- metil(2-(3-((9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- 50 • metil(2-(4-((9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- metil(4-((9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)bencil)carbamato de *terc*-butilo;
- (*R*)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 55 • (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (*R*)-(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (*S*)-(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 60 • (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- 65 • (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;

- (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-metilbutil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (2-(4-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 5 • (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (R)-(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 10 • (S)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (R)-(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 15 • (S)-(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 20 • (R)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (S)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (2-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-1-feniletil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 25 • (2-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 30 • bencil(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 35 • (3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenetil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-2-metilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 40 • (3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 45 • 4-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-4-fenilpiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 6-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 6-(3-bromofenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 2-(etilamino)-6-(3-(2-hidroxietil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 6-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 • ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 55 • bencil((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 6-(3-(4-(dietoximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- (2-(1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 60 • ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-pirazol-4-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-imidazol-4-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 65 • ((5-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;

- (3-(2-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-4-metilpentil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 5 • (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)butil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 10 • (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-3-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (*R*)-(3-((3-(2-amino-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (*R*)-(3-((3-(2-(dimetilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 15 • (*R*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metilamino)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- (3-(3-(2-(dimetilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- 20 • (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(2-fluoroetil)carbamato de *terc*-butilo;
- (2-(3-((2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (2-(4-((2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 25 • (4-((2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)metil)bencil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (*R*)-(3-((3-(2-metoxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (3-((3-(2-metoxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 30 • (*R*)-(3-((3-(2-hidroxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (3-((3-(2-hidroxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 35 • (*R*)-(3-((3-(2,9-dimetil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- (3-((3-(2,9-dimetil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 40 • (3-(3-(2,9-dimetil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- (*R*)-metil(3-((3-(9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- metil(3-((3-(9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 45 • metil(3-(3-(9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(5-((metilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 • 4-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-3,6-dihidropiridino-1(2*H*)-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 4-metilbencenosulfonato de 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenetilo; y
- 55 • 1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído.

Centrándonos en otro aspecto, el uso terapéutico de los compuestos de fórmula general (I) se desvela a continuación. Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula general (I) muestran una marcada afinidad por la subunidad $\alpha 2\delta$ y, más preferentemente, por la subunidad $\alpha 2\delta-1$ de los canales de calcio dependientes de voltaje. En una realización preferente más de la invención, los compuestos de fórmula general (I) muestran una marcada afinidad tanto por la subunidad $\alpha 2\delta$, y más preferentemente por la subunidad $\alpha 2\delta-1$, de los canales de calcio dependientes de voltaje como por el transportador de noradrenalina (NET) y se pueden comportar como agonistas, antagonistas, agonistas inversos, antagonistas parciales o agonistas parciales de estos. Por lo tanto, los compuestos de fórmula general (I) son útiles como medicamentos. Son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades y/o trastornos mediados por la subunidad $\alpha 2\delta$, especialmente la subunidad $\alpha 2\delta-1$, de los canales de calcio dependientes

de voltaje y/o el transportador de noradrenalina (NET). En este sentido, los compuestos de fórmula (I), son adecuados para el tratamiento y/o profilaxis del dolor, especialmente el dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor crónico u otras afecciones dolorosas que conllevan alodinia y/o hiperalgesia, depresión ansiedad y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH).

5 Los compuestos de fórmula (I) son especialmente adecuados para el tratamiento del dolor, especialmente el dolor neuropático, dolor inflamatorio u otras afecciones dolorosas que conllevan alodinia y/o hiperalgesia. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el DOLOR como "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o posible o descrita en función de tal daño (IASP, Classification of chronic pain, 2.^a Edición, IASP Press (2002), 210)". Aunque el dolor es siempre subjetivo, sus causas o síndromes se
10 pueden clasificar.

En una realización preferente, los compuestos de la invención se utilizan para el tratamiento y/o profilaxis de la alodinia y, más específicamente, la alodinia mecánica o térmica.

En otra realización preferente, los compuestos de la invención se utilizan para el tratamiento y/o profilaxis de la hiperalgesia.

15 En otra realización preferente más, los compuestos de la invención se utilizan para el tratamiento y/o profilaxis del dolor neuropático y, más específicamente, para el tratamiento y/o profilaxis de la hiperpatía.

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

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

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

30 La composición farmacéutica de la invención se puede formular 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 los canales de calcio dependientes de 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 se pueden seleccionar entre portadores, excipientes, materiales de soporte, lubricantes, materiales de relleno, disolventes, diluyentes, colorantes, acondicionadores del sabor tales como
35 azúcares, antioxidantes y/o aglutinantes. En el caso de los supositorios, esto puede que conlleve ceras o ésteres de ácidos grasos o conservantes, emulsionantes y/o portadores para la aplicación parenteral. La selección de estos aditivos y/o materiales auxiliares y las cantidades que se van a utilizar dependerán de la forma de aplicación de la composición farmacéutica.

40 La composición farmacéutica de acuerdo con la invención se puede adaptar para cualquier forma de administración, ya sea vía oral o parenteral, por ejemplo, vía pulmonar, nasal, rectal y/o intravenosa.

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

45 La composición de la invención se puede formular para la administración oral en cualquier forma, preferentemente seleccionada a partir del grupo constituido por comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras, gomas masticables, polvos, gotas, geles, zumos, jarabes, soluciones y suspensiones. La composición de la presente invención para la administración oral también puede estar en forma de multiparticulados, preferentemente micropartículas, microcomprimidos, bolitas o gránulos, opcionalmente comprimida para formar un comprimido, introducida en una
50 cápsula para rellenarla o suspendida en un líquido adecuado. Los expertos en la técnica conocen los líquidos adecuados.

Las preparaciones adecuadas para las aplicaciones parenterales son las soluciones, suspensiones, preparados secos reconstituibles o aerosoles.

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

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

La forma preferida para la aplicación rectal es por medio de supositorios.

En una realización preferente, las composiciones farmacéuticas se encuentran en forma oral, ya sea sólida o líquida. Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, sirope, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma de tragacanto o polivinilpirrolidona; materiales de relleno, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes de compresión, por ejemplo, estearato de magnesio; desintegrantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

5 Las composiciones orales sólidas se pueden preparar mediante procedimientos convencionales de mezcla, relleno o compresión. Se pueden utilizar operaciones de mezcla reiteradas para distribuir el principio activo por todas aquellas composiciones que empleen grandes cantidades de materiales de relleno. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, mediante granulación por vía húmeda o en seco y opcionalmente se pueden recubrir de acuerdo con procedimientos muy conocidos en la práctica farmacéutica habitual, en particular con un recubrimiento entérico.

15 Las composiciones farmacéuticas también se pueden adaptar para la administración parenteral, por ejemplo, como soluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en la forma farmacéutica unitaria adecuada. Se pueden utilizar excipientes adecuados tales como agentes espesantes, tamponantes o tensioactivos.

Las formulaciones mencionadas se prepararán utilizando procedimientos estándar tales como aquellos descritos o a los que se hace referencia en las Farmacopeas españolas y estadounidenses, y en textos de referencia similares.

20 La dosificación diaria para seres humanos y animales puede variar dependiendo de factores basados en las respectivas especies u otros factores, tales como la edad, sexo, peso o grado de enfermedad y así sucesivamente. La dosificación diaria para los seres humanos puede estar preferentemente en el intervalo de 1 a 2000, preferentemente de 1 a 1500, más preferentemente de 1 a 1000 miligramos de sustancia activa que se va a administrar en una o varias tomas al día.

25 Los siguientes ejemplos meramente ilustran ciertas realizaciones de la invención y no se pueden considerar restrictivos de ninguna manera.

Ejemplos

En los siguientes ejemplos de preparación, se desvela la preparación de los compuestos intermedios así como también de los compuestos de acuerdo con la invención.

30 En los ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas:

ACN: Acetonitrilo
 Anh: Anhídrido
 Ac: Acuoso
 BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftaleno
 35 Conc: Concentrado
 CH: Ciclohexano
 DCM: Diclorometano
 DCE: 1,2-Dicloroetano
 DIAD: Azodicarboxilato de diisopropilo
 40 DIBAL: Hidruro de diisobutilaluminio
 DIPEA: *N,N*-Diisopropiletilamina
 DMA: *N,N*-dimetilacetamida
 DMSO: Sulfóxido de dimetilo
 EtOAc: Acetato de etilo
 45 EtOH: Etanol
 Ej: Ejemplo
 h: Hora/s
 HPLC: Cromatografía de líquidos de alta resolución
 HRMS: Espectrometría de masas de alta resolución
 50 INT: Intermedio
 MeOH: Metanol
 EM: Espectrometría de masas
 Min: Minutos
 Cuant: Cuantitativo
 55 Ret: Tiempo de retención
 ta: Temperatura ambiente
 Sat: Saturado
 TBAF: Fluoruro de tetrabutilamonio

TEA: Et₃N, Trietilamina
 TFA: Ácido trifluoroacético
 THF: Tetrahidrofurano
 XPhos: 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
 P: Peso

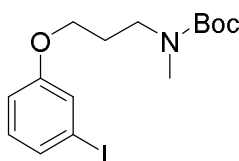
Para obtener los datos de HPLC o HPLC-EM, se utilizaron los siguientes procedimientos:

Procedimiento A: Columna Eclipse XDB-C18 4,6x150 mm, 5 µm; tasa de flujo 1 ml/min; A: H₂O (TFA al 0,05 %); B: ACN; gradiente: de un 5 % a un 95 % de B en 7 min, isocrático 95 % de B, durante 5 min.

Procedimiento B: Columna Zorbax SB-C18 2,1x50 mm, 1,8 µm; tasa de flujo 0,5 ml/min; A: H₂O (0,1 % de ácido fórmico); B: ACN (0,1 % de ácido fórmico); Gradiente: de un 5 % a un 95 % de B en 4 min, isocrático 95 % de B, durante 4 min.

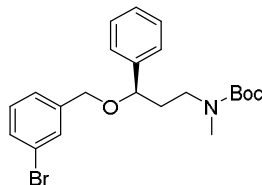
Ejemplos de preparación

INT 1. (3-(3-Yodofenoxi)propil)(metil)carbamato de *tert*-butilo.



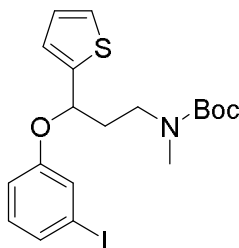
A una solución de (3-hidroxipropil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (210 mg, 1,11 mmol) en THF (7 ml), se le añadieron 3-yodofenol (269 mg, 1,22 mmol) y PPh₃ (320 mg, 1,22 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y a continuación se añadió gota a gota DIAD (247 mg, 1,22 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente a ta y se agitó durante 16 h. Se retiró el disolvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, gradiente desde CH hasta un 70 % de EtOAc para obtener el compuesto del título (390 mg, 90 % de rendimiento). IEN⁺-EM *m/z*, 414,0 (M+Na).

INT 2. (*R*)-(3-(3-Bromobencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *tert*-butilo



A una solución de (*R*)-(3-hidroxipropil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (2,25 g, 8,48 mmol) en DMF (30 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió NaH (509 mg, suspensión al 60 % en aceite mineral, 12,72 mmol) y la solución se agitó a ta durante 30 min. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió una solución de 1-bromo-3-(bromometil)benceno (3,18 g, 12,72 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h, se añadió agua con cuidado y se extrajo con EtOAc; la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde CH hasta un 100 % de acetona proporcionó el producto del título (3,3 g, 90 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento B): Ret, 6,78; IEN⁺-EM *m/z*, 456,1 (M+Na).

INT 3. (3-(3-Yodofenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *tert*-butilo.



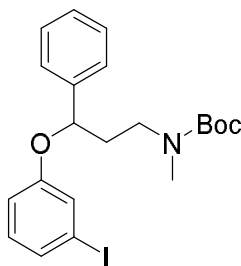
a) 2-(3-Cloro-1-(3-yodofenoxi)propil)tiofeno: Se trató 3-cloro-1-(tiofen-2-il)propan-1-ol con las condiciones utilizadas en INT 1 para obtener el compuesto del título (40 % de rendimiento). RMN ¹H, (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 2,31 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,79 (m, 1H), 5,66 (m, 1H), 6,94 (m, 3H), 7,06 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,32 (m, 1H).
 b) 3-(3-Yodofenoxi)-*N*-metil-3-(tiofen-2-il)propan-1-amina: A una solución del compuesto obtenido en el paso a

(416 mg, 1,09 mmol) en EtOH (1,2 ml), se le añadió metilamina (solución en agua al 40 %, 2,9 ml, 33 mmol) y la mezcla se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 130 °C durante 1,5 h. Se añadió agua, se extrajo con DCM y el disolvente se retiró al vacío para obtener el producto deseado que se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional. HPLC (Procedimiento B): Ret, 4,01; IEN⁺-EM *m/z*, 374,0 (M+H).

c) Compuesto del título: El compuesto obtenido en el paso b se disolvió en DCM (8 ml), se enfrió a 0 °C, se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (262 mg, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 15 h. Se añadió agua, la mezcla se extrajo con DCM y se lavó con una solución sat. de NaHCO₃ y salmuera. Se retiró el disolvente al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, gradiente desde CH hasta un 50 % de EtOAc, proporcionó el compuesto del título (370 mg, rendimiento global de los dos pasos de un 71 %).

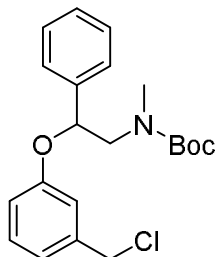
IEN⁺-EM *m/z*, 496,1 (M+Na).

INT 4. (3-(3-Yodofenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *tert*-butilo.



Se trató 3-(3-yodofenoxi)-*N*-metil-3-fenilpropan-1-amina con las condiciones utilizadas en el paso c del INT 3 para obtener el compuesto del título (88 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento B): Ret, 6,47 min; IEN⁺-EM *m/z*, 490,1 (M+Na).

INT 5. (2-(3-(Clorometil)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de *tert*-butilo

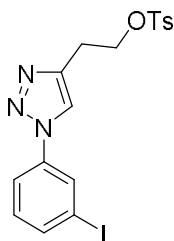


a) (2-(3-(((*tert*-Butildimetilsilil)oxi)metil)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de *tert*-butilo: Se trató (2-hidroxi-2-feniletil)(metil)carbamato de *tert*-butilo con 3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenol con las condiciones utilizadas en INT 1 para obtener el compuesto del título (55 % de rendimiento). IEN⁺-EM *m/z*, 494,3 (M+Na).

b) (2-(3-(Hidroximetil)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de *tert*-butilo: A una solución del compuesto obtenido en el paso a (470 mg, 0,99 mmol) en THF (6 ml), se le añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M en THF, 1,49 ml, 1,49 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3 h. Se añadió una solución sat. de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde CH hasta un 100 % de EtOAc proporcionó el compuesto del título (300 mg, 84 % de rendimiento). RMN ¹H, (CDCl₃, 400 MHz), δ (ppm): 1,47 (s, 9H), 2,96 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 4,61 (d, J=5,6 Hz, 2H), 5,39 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 7,18 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,36 (m, 5H).

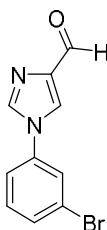
c) Compuesto del título: A una solución del compuesto obtenido en el paso b (300 mg, 0,84 mmol) y TEA (0,23 ml, 1,68 mmol) en DCM (6 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,072 ml, 0,92 mmol), la reacción se calentó a ta y se agitó durante 20 h. Se añadió salmuera, se extrajo con DCM, se secó la fase orgánica con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde CH hasta un 100 % de EtOAc proporcionó el compuesto del título (255 mg, 81 % de rendimiento). RMN ¹H, (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1,46 (s, 9H), 2,96 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 5,39 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,17 (t, J=8 Hz, 1H), 7,36 (m, 5H).

INT 6. 4-Metilbencenosulfonato de 2-(1-(3-yodofenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)etilo.



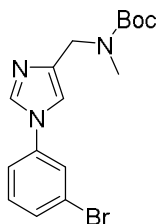
5 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de but-3-in-1-ilo (1,3 g, 5,80 mmol) en una mezcla de *t*-BuOH:H₂O (1:1, 50 ml) a ta, se le añadieron 1-azido-3-yodobenceno (1,7 g, 6,96 mmol), CuSO₄·5H₂O (148 mg, 0,58 mmol) y ascorbato de sodio (230 mg, 1,16 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Se añadió una solución de NH₄Cl/NH₃ (preparada con 10 ml de una solución ac. al 30 % de NH₃ en 1 l de una solución sat. ac. de NH₄Cl) y la mezcla se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se retiró el disolvente al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde CH hasta un 100 % de EtOAc proporcionó el compuesto del título (2,5 g, 92 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento B): Ret, 5,63 min; IEN⁺-EM *m/z*, 470,0 (M+H).

INT 7. 1-(3-Bromofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído.



10 A una mezcla de (*S*)-prolina (24 mg, 0,20 mmol) y CuI (40 mg, 0,21 mmol) en un tubo cerrado herméticamente con una atmósfera de Ar, se le añadió DMSO anh. (4 ml) y la mezcla se agitó durante 5 min a ta. Se añadieron imidazol-4-carbaldehído (100 mg, 1,04 mmol), 1-bromo-3-yodobenceno (324 mg, 1,14 mmol) y K₂CO₃ anh. (431 mg, 3,12 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se añadió DCM y se lavó con una solución sat. de NH₄Cl y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, con un gradiente desde DCM hasta un 20 % de MeOH para obtener el compuesto del título (150 mg, 57 % de rendimiento). IEN⁺-EM *m/z*, 273,0 (M+Na).

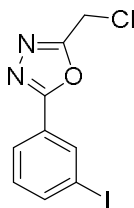
INT 8. ((1-(3-Bromofenil)-1H-imidazol-4-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo.



20 a) **1-(1-(3-Bromofenil)-1H-imidazol-4-il)-N-metilmetanamina:** A una solución de 1-(3-bromofenil)-1H-imidazol-4-carbaldehído (INT 7, 50 mg, 0,2 mmol) en EtOH (1 ml), se le añadió una solución de metilamina (33 % en EtOH, 37 µl, 0,3 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se disolvió en MeOH (2 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió NaBH₄ (11 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío, el residuo se disolvió en DCM, se lavó con una solución sat. de NaHCO₃ y la fase ac. se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título que se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional.

25 b) **Compuesto del título:** El compuesto obtenido en el paso a se trató con las condiciones utilizadas en el paso c del INT 3 para obtener el compuesto del título (rendimiento global de un 55 %, 2 pasos). IEN⁺-EM *m/z*, 366,1 (M+H).

INT 9. 2-(Clorometil)-5-(3-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol.



5 **a) 5-(3-Yodofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carboxilato de etilo:** A una solución de 5-(3-yodofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-carbohidrazida (1,25 g, 4,77 mmol) y TEA (1,45 g, 14,31 mmol) en DCM (20 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió gota a gota 2-cloro-2-oxoacetato de etilo (651 mg, 4,77 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta ta y se agitó durante 6 h; a continuación, se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (910 mg, 4,77 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, una solución sat. de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde CH hasta un 100 % de acetato de etilo para obtener el producto deseado (1,22 g, 74 % de rendimiento). IEN⁺-EM *m/z*, 367,0 (M+Na).

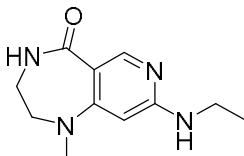
10 **b) (5-(3-Yodofenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metanol:** A una solución del compuesto obtenido en el paso a (800 mg, 2,32 mmol) en una mezcla de MeOH/THF (1:1) (16 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió NaBH₄ (220 mg, 5,81 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se añadieron algunas gotas de agua y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y el disolvente se retiró al vacío para obtener el producto deseado que se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional (650 mg, 93 % de rendimiento). IEN⁺-EM *m/z*, 303,0 (M+H).

15 **c) Compuesto del título:** A una solución del compuesto obtenido en el paso b (600 mg, 1,98 mmol) y TEA (0,55 ml, 3,97 mmol) en DCM (12 ml) a 0 °C, se le añadió gota a gota cloruro de metilsulfonilo (273 mg, 2,38 mmol), se permitió que la mezcla de reacción se calentara hasta ta y se agitó durante 2 h. Se añadió salmuera y la mezcla se extrajo con DCM, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío para obtener el producto deseado que se utilizó en el siguiente paso sin una purificación adicional (630 mg, rendimiento cuant.). HPLC-EM (Procedimiento B): Ret, 5,14 min; IEN⁺-EM *m/z*, 321,0 (M+H).

INT 10. 9-Metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona.

25 Se agitó una solución de *terc*-butóxido de potasio (1,0 g, 8,42 mmol) en THF (con un contenido en agua de un 0,2 %, 25 ml) en aire a ta durante 10 min. A continuación, se añadió gota a gota una solución de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidino-5-carboxilato de etilo (1,0 g, 4,21 mmol) y N1-metiletano-1,2-diamina (329 mg, 4,21 mmol) en THF (con un contenido en agua de un 0,2 %, 18 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 24 h. Se añadieron cantidades adicionales de *terc*-butóxido de potasio después de 4 h (4,21 mmol) y 16 h (6,31 mmol) para que la reacción finalizara. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió DCM y la solución se lavó sucesivamente con agua, una solución sat. de NH₄Cl y salmuera. La fase orgánica se concentró al vacío para obtener el producto del título como un sólido blanco (388 mg, 41 % de rendimiento). IEN⁺-HRMS *m/z*, 225,0813 (M+H).

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



35 **a) (2-(4,6-Dicloronicotinamido)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo:** A una solución de cloruro de 4,6-dicloronicotinoilo (1 g, 4,88 mmol) en THF (8 ml) a 0 °C, se le añadió una solución de (2-aminoetil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (850 mg, 4,88 mmol) y TEA (2,52 ml, 18,10 mmol) en THF (12 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a continuación a ta durante 2,5 h. Se añadió agua y se extrajo con DCM, se secó con Na₂SO₄, se retiró el disolvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde CH hasta un 100 % de EtOAc para obtener el compuesto del título (1,5 g, 88 % de rendimiento). HPLC-EM (Procedimiento B): Ret, 4,63 min; IEN⁺-EM *m/z*, 370,0 (M+Na).

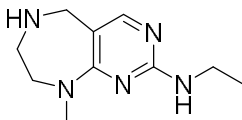
40 **b) 4,6-Dicloro-N-(2-(metilamino)etil)nicotinamida:** A una solución del compuesto obtenido en el paso a (280 mg, 0,80 mmol) en dioxano (1,46 ml), se le añadió HCl (solución 4 M en dioxano, 3,02 ml, 12,06 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 2,5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad al vacío para obtener el compuesto del título como un diclorhidrato (240 mg, 93 % de rendimiento). HPLC-EM (Procedimiento A): Ret, 3,95 min; IEN⁺-EM *m/z*, 248,1 (M+H).

45 **c) 8-Cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona:** Se calentó una mezcla del compuesto obtenido en el paso b (300 mg, 1,20 mmol) y Cs₂CO₃ (1,57 g, 4,84 mmol) en DMF (34,5 ml) a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se añadió agua y se concentró la mezcla. Se añadió agua, se extrajo con

EtOAc, se secó con Na₂SO₄, se retiró el disolvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, con un gradiente desde DCM hasta un 40 % de MeOH para obtener el compuesto del título (95 mg, 37 % de rendimiento). HPLC-EM (Procedimiento B): Ret, 2,31 min; IEN⁺-EM *m/z*, 212,1 (M+H).

5 **d) Compuesto del título:** Se irradió con microondas una mezcla del compuesto obtenido en el paso c (88 mg, 0,41 mmol) y etilamina (solución al 70 % en agua, 2,68 ml, 33,3 mmol) a 135 °C durante 2 h. Se retiró el disolvente al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, con un gradiente desde DCM hasta un 40 % de MeOH, para obtener el compuesto del título (59 mg, 64 % de rendimiento). IEN⁺-EM *m/z*, 221,1 (M+H).

INT 12. *N*-etil-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-2-amina.



10 **a) 4-((2-Aminoetil)(metil)amino)-2-(metiltio)pirimidino-5-carbaldehído:** A una solución de 4-cloro-2-(metiltio)pirimidino-5-carbaldehído (712 mg, 3,77 mmol) en ACN (40 ml) a 0 °C, se le añadieron TEA (2,47 ml, 17,74 mmol) y N1-metiletano-1,2-diamina (0,42 ml, 4,91 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 20 h. Se añadió una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde DCM hasta un 30 % de MeOH para obtener el compuesto del título (627 mg, 73 % de rendimiento). RMN ¹H, (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 2,56 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,51 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 8,06 (m, 1H), 8,16 (s, 1H).

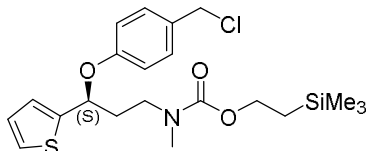
15 **b) 9-Metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepina:** A una solución del compuesto obtenido en el paso a (210 mg, 0,92 mmol) en DCE (38 ml), se le añadió NaBH(OAc)₃ (393 mg, 1,85 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 1,5 h. Se añadió una solución sat. de NaHCO₃ y se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde DCM hasta un 20 % de MeOH para obtener el compuesto del título (152 mg, 78 % de rendimiento). IEN⁺-HRMS *m/z*, 211,1006 (M+H).

20 **c) 9-metil-2-(metiltio)-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepino-6-carboxilato de *terc*-butilo:** El compuesto obtenido en el paso b se trató con las condiciones utilizadas en el paso c del INT 3 para obtener el compuesto del título (90 % de rendimiento). IEN⁺-EM *m/z*, 311,1 (M+H).

25 **d) 2-(Etilamino)-9-metil-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepino-6-carboxilato de *terc*-butilo:** A una solución del compuesto obtenido en el paso c (227 mg, 0,73 mmol) en DCM (4 ml), se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (252 mg, 1,46 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 3,5 h. Se añadió una solución sat. de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó con MgSO₄ y el disolvente se retiró al vacío. El producto en bruto se trató con etilamina (solución en agua al 70 %, 2,1 ml, 26,10 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 72 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, con un gradiente desde DCM hasta un 20 % de MeOH, para obtener el producto deseado (94 mg, 47 % de rendimiento). RMN ¹H, (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1,20 (t, J=7,2Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 3,10 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,57 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,29 y 4,41 (s, 2H), 5,06 (s, 1H), 7,59 y 7,69 (s, 1H).

30 **e) Compuesto del título:** A una solución del compuesto obtenido en el paso d (94 mg, 0,30 mmol) en dioxano (0,3 ml) se le añadió HCl (solución 4 M en dioxano, 1,0 ml, 4,28 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, se añadió una solución ac. al 10 % de Na₂CO₃, se extrajo con DCM y la fase orgánica se concentró hasta sequedad para obtener el compuesto del título (61 mg, 96 % de rendimiento). IEN⁺-HRMS *m/z*, 208,1560 (M+H).

INT 13. (S)-3-(4-(clorometil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etil.



45 **a) (S)-4-(3-(Metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)benzonitrilo de 2-(trimetilsilil)etil:** A una solución de (S)-3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propan-1-ol (1,6 g, 9,34 mmol) en DMA (20 ml), se le añadió NaH (561 mg, suspensión en aceite mineral al 60 %, 14,01 mmol) y la solución se agitó a ta durante 30 min. Se añadió una solución de 4-fluorobenzonitrilo (2,26 g, 18,69 mmol) en DMA (10 ml) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 2 h. Se añadió agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío para obtener el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. HPLC-EM (Procedimiento B): Ret, 3,64 min; IEN⁺-EM *m/z*, 273,1 (M+H).

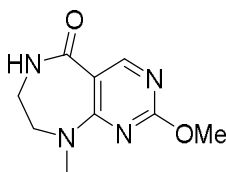
50 **b) (metil)carbamato de (S)-3-(4-cianofenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil):** A una solución del compuesto obtenido en el paso a (3,0 g, 11,01 mmol) en DCM (25 ml), se le añadieron DIPEA (1,92 ml, 11,01 mmol) y una solución de 4-nitrofenil (2-(trimetilsilil)etil)carbonato (3,12 g, 11,01 mmol) en DCM (10 ml) y la mezcla de reacción se añadió a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y después con solución acuosa de

NaOH 2 M (tres veces). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, el disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, con un gradiente desde CH hasta un 100 % de EtOH, para obtener el compuesto del título (3,1 g, 66 % de rendimiento global, 2 pasos). HPLC-EM (Procedimiento B): Ret, 6,24 min; IEN⁺-EM *m/z*, 439,1 (M+Na).

c) (S)-(3-(4-(hidroximetil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)-propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo: A una solución del compuesto obtenido en el paso b (3,0 g, 7,20 mmol) en tolueno (25 ml) a 0 °C en atmósfera de Ar, DIBAL (solución 1 M en tolueno, 10,08 ml, 10,08 mmol) se le añadió gota a gota y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h adicionales. Se añadió solución acuosa al 10 % de Cl (60 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La fase acuosa se extrajo con DCM, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera y el disolvente se retiró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (25 ml), NaBH₄ (409 mg, 10,80 mmol) se añadió a 0 °C en porciones y la mezcla se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, con un gradiente desde CH hasta el 100 % de EtOAc, para obtener el compuesto del título (750 mg, 25 % de rendimiento). HPLC-EM (Procedimiento B): Ret, 5,77 min; IEN⁺-EM *m/z*, 444,1 (M+Na).

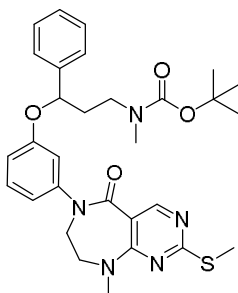
d) Compuesto del título: A una solución del compuesto obtenido en el paso c (500 mg, 1,18 mmol) en DCM (12 ml), se le añadió TEA (240 mg, 2,37 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (163 mg, 1,42 mmol). La mezcla se calentó a ta y se agitó durante 3 h. Se añadió agua y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y el disolvente se retiró al vacío para obtener el compuesto del título, que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional (515 mg, cuant). HPLC-EM (Procedimiento B): Ret, 6,63 min; IEN⁺-EM *m/z*, 462,1 (M+Na).

INT 14: 2-Metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona.



A una solución de 9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona (INT 10, 550 mg, 2,45 mmol) en MeOH (14 ml), se le añadió NaOMe (795 mg, 14,71 mmol) y la mezcla se irradió con microondas a 110 °C durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, con un gradiente desde CH hasta el 30 % de MeOH, para obtener el compuesto del título (450 mg, 88 % de rendimiento). HPLC-EM (Procedimiento A): Ret, 3,49 min; IEN⁺-EM *m/z*, 209,1 (M+H).

Ejemplo 1: Metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de *tert*-butilo.

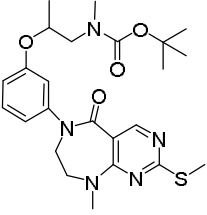
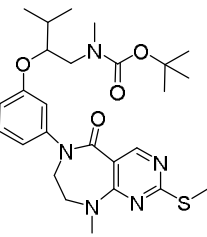
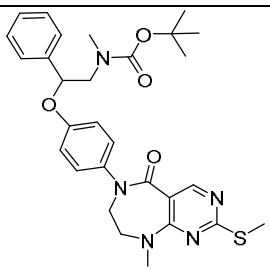
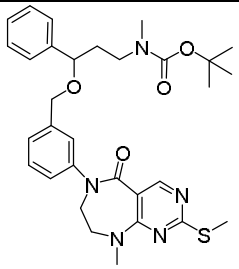
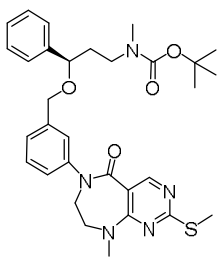


A una solución de 9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona (INT 10, 120 mg, 0,53 mmol) y (3-(3-yodofenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *tert*-butilo (INT 4, 375 mg, 0,80 mmol) en dioxano (8 ml), se le añadieron CuI (31 mg, 0,16 mmol), K₃PO₄ (227 mg, 1,07 mmol) y N1,N2-dimetiletano-1,2-diamina (14 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se calentó a 100 °C en una atmósfera de Ar durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró al vacío para obtener un producto en bruto que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, con un gradiente desde CH hasta un 100 % de EtOAc, para obtener el compuesto del título (270 mg, 90 % de rendimiento). IEN⁺-EM *m/z*, 586,2 (M+Na).

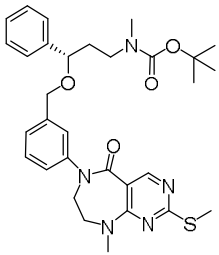
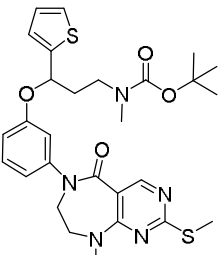
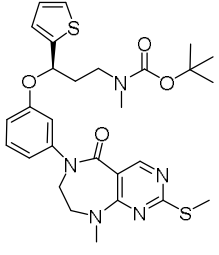
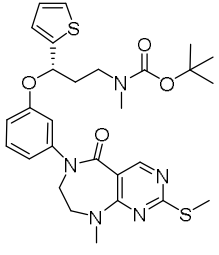
Este procedimiento se utilizó para la preparación de los Ej. 2-61 empleando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/ Ret (min) | EM |
|-----|------------|---|---|--------------------------------|-----------------|
| 2 | | (<i>R</i>)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (500 MHz, CDCl ₃): 1,41 (s, 9H), 2,12 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,88 (m, 2H), 5,12 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 8,77 (s, 1H). | | 564,3 (M+H) |
| 3 | | (<i>S</i>)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,42 (s, 9H), 2,14 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 8,78 (s, 1H). | | 564,3 (M+H) |
| 4 | | metil(2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,45 (s a, 9H), 2,55 (s, 3H), 2,94 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,68 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,90 (m, 2H), 5,37 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,77 (s, 1H). | | 572,3 (M+Na) |
| 5 | | (2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,45 (s, 9H), 2,55 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,41 (m, 1H), 3,66 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,89 (m, 2H), 5,06 (s a, 1H), 5,25 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,84 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,35 (m, 5H), 8,77 (s, 1H). | | 534,3 (M-H) |

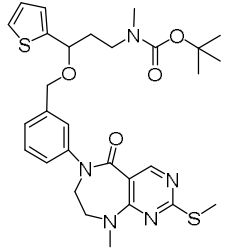
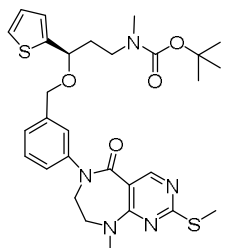
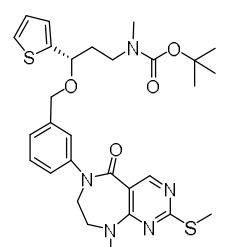
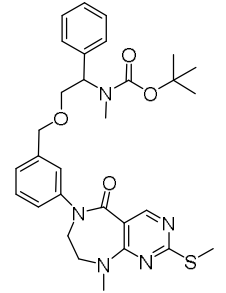
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/ Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---|--------------------------------|-----------------|
| 6 |  | metil(2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)car-bamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,28 (d, J = 6 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,55 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,45 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 8,77 (s, 1H). | | 510,2 (M+Na) |
| 7 |  | metil(3-metil-2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)butil)car-bamato de <i>terc</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 0,98 (m, 6H), 1,42 (m, 9H), 1,93 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,14 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,63 (m, 1H), 3,77 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 6,79 (m, 3H), 7,26 (m, 1H), 8,74 (s, 1H). | | 538,3 (M+Na) |
| 8 |  | metil(2-(4-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | A/7,52 | 572,2 (M+Na) |
| 9 |  | metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)car-bamato de <i>terc</i> -butilo | | B/5,65 | 578,3 (M+H) |
| 10 |  | (<i>R</i>)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)car-bamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,43 (s, 9H), 1,92 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,36 (m, 6H), 8,79 (s, 1H). | | |

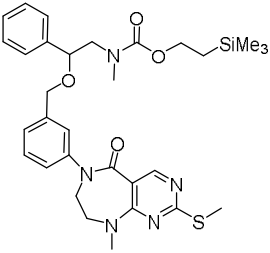
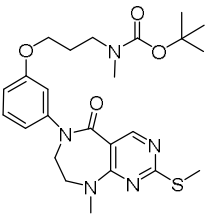
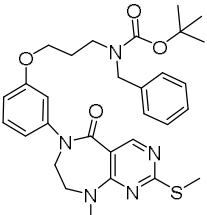
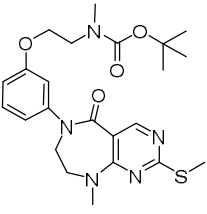
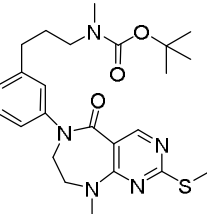
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/ Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---|--------------------------------|-----------------|
| 11 |  | (S)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,43 (s, 9H), 1,92 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,29 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,36 (m, 6H), 8,79 (s, 1H). | | |
| 12 |  | metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,42 (s, 9H), 2,25 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 5,43 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 8,78 (s, 1H). | | 592,2 (M+Na) |
| 13 |  | (R)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,42 (s, 9H), 2,25 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 5,43 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 8,78 (s, 1H). | | |
| 14 |  | (S)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,42 (s, 9H), 2,25 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 5,43 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,87 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 8,78 (s, 1H). | | |

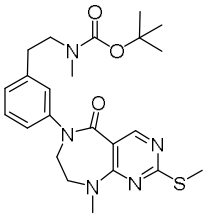
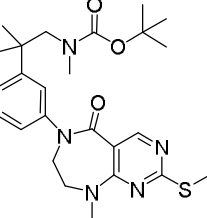
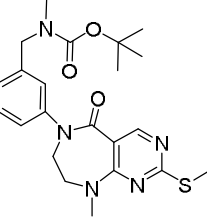
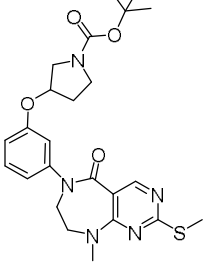
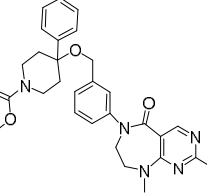
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/ Ret (min) | EM |
|-----|---|---|--|--------------------------------|----------------|
| 15 |  | metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/5,73 | 584,3 (M+H) |
| 16 |  | (<i>R</i>)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,44 (s, 9H), 2,03 (, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 8,80 (s, 1H). | | |
| 17 |  | (<i>S</i>)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,44 (s, 9H), 2,03 (, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 7,00 (m, 2H), 7,23 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 8,80 (s, 1H). | | |
| 18 |  | metil(2-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-1-feniletil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,47 (s, 9H), 2,57 (s, 3H), 2,71 (s a, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,63 (m, 2H), 5,54 (m, 1H), 7,27 (m, 6H), 7,34 (m, 2H), 7,40 (m, 1H), 8,81 (s, 1H). | | 564,3 (M+H) |

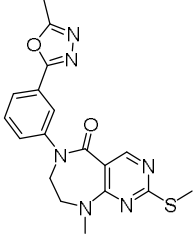
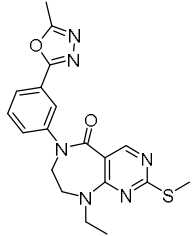
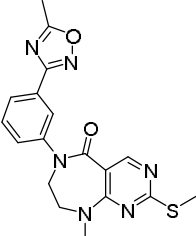
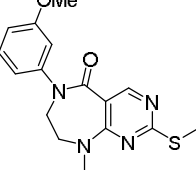
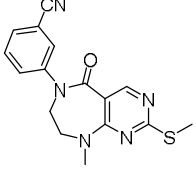
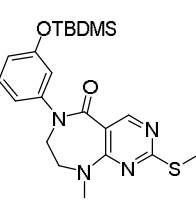
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/ Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---|--------------------------------|-----------------|
| 19 |  | metil(2-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-1-feniletil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | (400 MHz, CDCl ₃): 0,05 (s, 9H), 0,97 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,90 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,65 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,36 (m, 6H), 8,80 (s, 1H). | | 608,3 |
| 20 |  | metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,45 (s, 9H), 2,01 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 6,85 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 8,79 (s, 1H). | | 510,2 (M+Na) |
| 21 |  | encil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,47 (s, 9H), 2,00 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,37 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,94 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 4,46 (s a, 2H), 6,82 (m, 3H), 7,29 (m, 6H), 8,78 (s, 1H). | | 586,3 (M+Na) |
| 22 |  | metil(2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)etil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,47 (s, 9H), 2,57 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,61 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 4,10 (m, 2H), 6,86 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 8,79 (s, 1H). | | 496,2 (M+Na) |
| 23 |  | metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,46 (s, 9H), 1,86 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,63 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,81 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 7,11 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 8,79 (s, 1H). | | 494,2 (M+Na) |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/ Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---|--------------------------------|-----------------|
| 24 |  | metil(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenetil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,41 (s a, 9H), 2,57 (s, 3H), 2,82 (m, 2H), 2,83 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,45 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 7,14 (m, 3H), 7,35 (m, 1H), 8,79 (s, 1H). | | 480,2 (M+Na) |
| 25 |  | metil(2-metil-2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,36 (s, 6H), 1,43 (s, 9H), 2,55 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,41 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 7,13 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 8,78 (s, 1H). | | |
| 26 |  | metil(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,49 (s a, 9H), 2,56 (s, 3H), 2,85 (s a, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,45 (m, 2H), 7,15 (m, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 8,79 (s, 1H). | | 466,1 (M+Na) |
| 27 |  | 3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)pirrolidino-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,48 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 3,31 (s, 3H), 3,58 (m, 4H), 3,81 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 6,85 (m, 3H), 7,34 (m, 1H), 8,79 (s, 1H). | | 508,2 (M+Na) |
| 28 |  | 4-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzil)oxi)-4-fenilpiperidino-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,49 (s, 9H), 1,95 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,56 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,45 (m, 2H), 8,79 (s, 1H). | | 612,3 (M+Na) |

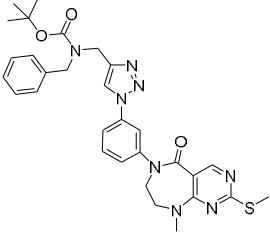
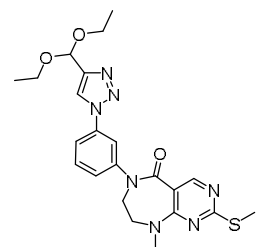
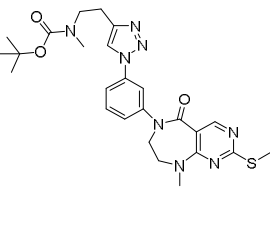
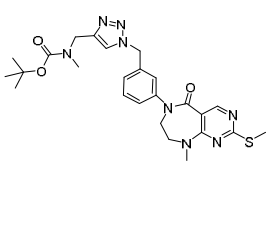
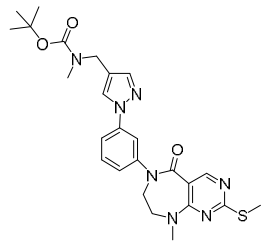
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/ Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---|--------------------------------|----------------|
| 29 |  | 9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | (500 MHz, CDCl ₃): 2,58 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,86 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 7,99 (m, 3H), 8,82 (s, 1H). | | 383,1 (M+H) |
| 30 |  | 9-etil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | (400 MHz, CDCl ₃): 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 3,80 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,83 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,90 (m, 1H), 7,93 (m, 1H), 8,80 (s, 1H). | | 397,1 (M+H) |
| 31 |  | 9-metil-6-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | (500 MHz, CDCl ₃): 2,55 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,97 (m, 2H), 8,77 (s, 1H). | | 383,1 (M+H) |
| 32 |  | 6-(3-metoxifenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | B/4,20 | 331,1 (M+H) |
| 33 |  | 3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzonitrilo | (500 MHz, CDCl ₃): 2,58 (s, 3H), 3,35 (s, 3H), 3,84 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,63 (m, 1H), 8,80 (s, 1H). | | 326,1 (M+H) |
| 34 |  | 6-(3-((<i>terc</i> -butildimetilsilil)oxi)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | (500 MHz, CDCl ₃): 0,22 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 2,55 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,77 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 6,76 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 8,77 (s, 1H). | | 431,2 (M+H) |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/ Ret (min) | EM |
|-----|------------|---|---|--------------------------------|-----------------|
| 35 | | 6-(3-bromofenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | (300 MHz, CDCl ₃): 2,58 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 8,80 (s, 1H). | | |
| 36 | | 6-(3-(2-hidroxietil)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | (500 MHz, CDCl ₃): 2,52 (s, 3H), 2,78 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,73 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 7,29 (m, 1H), 8,69 (s, 1H). | | 367,1 (M+Na) |
| 37 | | 6-(4-metoxifenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | (300 MHz, CDCl ₃): 2,56 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,79 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,96 (m, 2H), 6,94 (dAB, 2H), 7,20 (dAB, 2H), 8,80 (s, 1H) | | 331,1 (M+H) |
| 38 | | 6-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | (400 MHz, CDCl ₃): 0,21 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 2,55 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 6,86 (dAB, 2H), 7,12 (dAB, 2H), 8,78 (s, 1H) | | 431,2 (M+H) |
| 39 | | metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,46 (s, 9H), 2,54 (s, 3H), 2,94 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 4,55 (s, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,56 (m, 2H), 7,74 (m, 1H), 7,90 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H). | | 533,2 (M+Na) |
| 40 | | ((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de terc-butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,43 (s, 9H), 2,54 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,43 (d, J = 6 Hz, 2H), 5,34 (s a, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,74 (s, 1H). | | 519,2 (M+Na) |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/ Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---|--------------------------------|-----------------|
| 41 |  | bencil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,47 (s, 9H), 2,54 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,83 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 7,31 (m, 6H), 7,52 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,76 (s, 1H). | | 609,2 (M+Na) |
| 42 |  | 6-(3-(4-(dietoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | (400 MHz, CDCl ₃): 1,21 (t, J = 7 Hz, 6H), 2,50 (m, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,64 (m, 4H), 3,81 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 5,73 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,49 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,04 (s, 1H), 8,70 (s, 1H). | | 470,2 (M+H) |
| 43 |  | metil(2-(1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)carbamato de <i>tert</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,43 (s, 9H), 2,57 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 3,03 (s, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 8,80 (s, 1H). | | 547,2 (M+Na) |
| 44 |  | metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo | (500 MHz, CDCl ₃): 1,43 (s, 9H), 2,54 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,47 (s, 2H), 5,51 (s, 2H), 7,14 (m, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 8,75 (s, 1H). | | 547,2 (M+Na) |
| 45 |  | metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,49 (s, 9H), 2,54 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 7,20 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 8,77 (s, 1H). | | 532,2 (M+Na) |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/ Ret (min) | EM |
|-----|------------|--|---|--------------------------------|----------------|
| 46 | | metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-imidazol-4-il)metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,46 (s, 9H), 2,54 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 3,29 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,15 (s a, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,38 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,78 (m, 1H), 8,76 (s, 1H). | | 510,2 (M+H) |
| 47 | | metil((5-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,49 (s, 9H), 2,5 (s, 3H), 3,00 (s a, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,85 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,72 (m, 2H), 7,55 (m, 2H), 7,96 (m, 2H), 8,79 (s, 1H). | | 512,2 (M+H) |
| 48 | | metil(3-(2-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,39 (s a, 9H), 2,10 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 3,26 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,87 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 5,19 (m, 1H), 6,76 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,94 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,11 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (dd, J1 = 7,9, J2 = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (m, 5H), 8,80 (s, 1H). | | |
| 49 | | metil(4-metil-3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)pentil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/5,82 | 544,3 (M+H) |
| 50 | | metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)butil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/5,30 | 516,3 (M+H) |

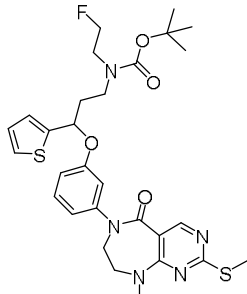
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/ Ret (min) | EM |
|-----|------------|--|--------------------------|--------------------------------|----------------|
| 51 | | metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | | B/6,13 | 614,2 (M+H) |
| 52 | | metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/4,98 | 565,3 (M+H) |
| 53 | | metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-3-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/4,51 | 565,3 (M+H) |
| 54 | | 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | | B/4,82 | 379,2 (M+H) |
| 55 | | 4-(3-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(etilamino)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | | B/4,34 | 406,3 (M+H) |

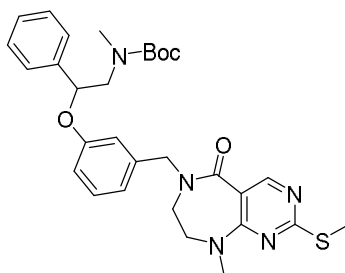
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/ Ret (min) | EM |
|-----|------------|---|---|--------------------------------|----------------|
| 56 | | (3-(3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (500 MHz, CDCl ₃): 1,30 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,09 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,84 (m, 2H), 4,78 (s a, 1H), 5,14 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 7,18 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,35 (m, 4H), 8,45 (s, 1H). | | 560,3 (M+H) |
| 57 | | (3-((3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | A/7,15 | 574,3 (M+H) |
| 58 | | (3-(3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | | A/7,67 | 610,3 (M+H) |
| 59 | | (3-(3-(8-(dimetilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | | A/7,60 | 610,3 (M+H) |
| 60 | | (3-((3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | | A/7,78 | 624,3 (M+H) |

(continuación)

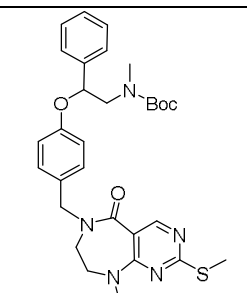
| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|---|--|--------------------------|-------------------------|----------------|
| 61 |  | (2-fluoroetil)(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/5,65 | 602,2 (M+H) |

Ejemplo 62: Metil(2-(3-((9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo.

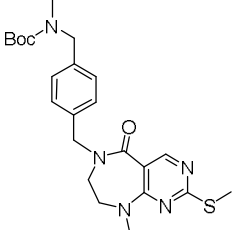


5 A una solución de 9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona (INT 10, 70 mg, 0,31 mmol) en DMF (3 ml) enfriada a 0 °C, se le añadió NaH (suspensión al 60 % en aceite mineral, 19 mg, 0,46 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se añadió una solución de (2-(3-(clorometil)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (INT 5, 204 mg, 0,46 mmol) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h, se añadió agua y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde CH hasta un 100 % de EtOAc proporcionó el compuesto del título (155 mg, 88 % de rendimiento).
10 RMN ¹H, (CDCl₃, 300 MHz), δ (ppm): 1,44 (s, 9H), 2,56 (s, 3H), 2,93 (m, 3H), 3,10 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,31 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 4,83 (m, 1H), 5,34 (m, 1H), 7,77 (m, 3H), 7,22 (m, 6H), 8,83 (s, 1H).

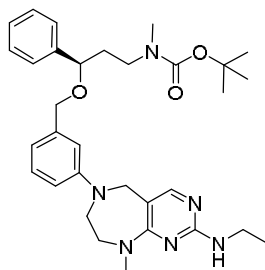
Este procedimiento se utilizó para la preparación de los Ej. 63-64 empleando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---|-------------------------|-----------------|
| 63 |  | metil(2-(4-((9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,45 (s, 9H), 2,51 (s, 3H), 2,92 (m, 3H), 3,17 (s, 3H), 3,44 (m, 5H), 3,68 (m, 1H), 4,61 (m, 2H), 5,34 (m, 1H), 6,80 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,33 (m, 5H), 8,78 (s, 1H) | | 586,2 (M+Na) |

(continuación)

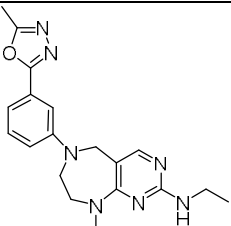
| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---|-------------------------|--------------|
| 64 |  | metil(4-((9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)encil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,48 (s, 9H), 2,53 (s, 3H), 2,81 (s, 3H), 3,19 (s, 3H), 3,49 (m, 4H), 4,39 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 7,24 (m, 4H), 8,82 (s, 1H) | | 480,2 (M+Na) |

Ejemplo 65: (*R*)-(3-((3-(2-(Etilamino)-9-metil-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo.

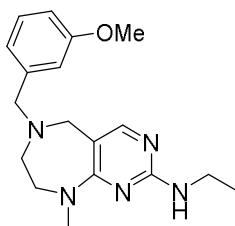


- 5 En un tubo cerrado herméticamente se colocó Pd₂(dba)₃ (26 mg, 0,028 mmol), XPhos (27 mg, 0,056 mmol) y *terc*-butóxido de potasio (31 mg, 0,28 mmol) en una atmósfera de Ar. Se añadieron una solución de (*R*)-(3-(3-bromobencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (INT 2, 73 mg, 0,17 mmol) en tolueno anh. desoxigenado (0,5 ml) y una solución de *N*-etil-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-2-amina (INT 12, 29 mg, 0,14 mmol) en tolueno anh. desoxigenado (0,5 ml) y la mezcla se calentó a 130 °C durante 40 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde hexano hasta un 15 % de acetona para obtener el compuesto del título (12 mg, 15 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento B): Ret, 4,89 min; IEN⁺-EM *m/z*, 561,4 (M+Na).
- 10

Este procedimiento se utilizó para la preparación del Ej. 66 empleando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|---|---|--------------------------|-------------------------|-------------|
| 66 |  | <i>N</i> -etil-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-2-amina | | A/5,51 | 366,2 (M+H) |

Ejemplo 67: *N*-Etil-6-(3-metoxibencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-2-amina.

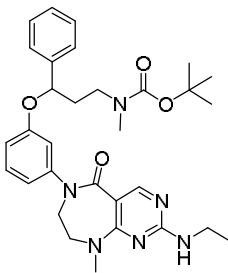


5 A una solución de *N*-etil-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-2-amina (INT 12, 30 mg, 0,144 mmol) y DIPEA (0,076 ml, 0,436 mmol) en DCM (3,6 ml), se le añadieron 3-metoxibenzaldehído (0,022 ml, 0,180 mmol) y NaBH(OAc)₃ (62 mg, 0,293 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. Se añadió una solución sat. de NaHCO₃, se extrajo con DCM y la fase orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde DCM hasta un 10 % de MeOH proporcionó el producto deseado (25 mg, 58 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento A): Ret, 4,29 min; IEN⁺-HRMS *m/z*, 328,2121 (M+H).

Este procedimiento se utilizó para la preparación del Ej. 68 empleando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|------------|--|--------------------------|-------------------------|-------------|
| 68 | | <i>N</i> -etil-6-(4-metoxibencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-2-amina | | A/4,26 | 328,2 (M+H) |

10 **Ejemplo 69: (3-(3-(2-(Etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo.**



15 A una solución de metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo (obtenido en el Ej. 1, 270 mg, 0,48 mmol) en DCM (6 ml), se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (143 mg, 0,62 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió una solución sat. de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se retiró el disolvente al vacío. El producto en bruto se disolvió en THF (6 ml), se añadió etilamina (1,20 ml de una solución 2 M en THF, 2,39 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. El residuo en bruto se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, con un gradiente desde CH hasta un 100 % de EtOAc, para obtener el producto deseado (200 mg, 74 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento A): Ret, 7,13 min; IEN⁺-EM *m/z*, 583,3 (M+Na).

20

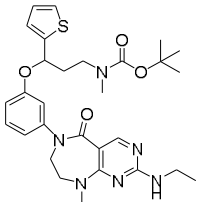
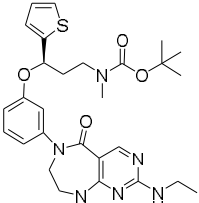
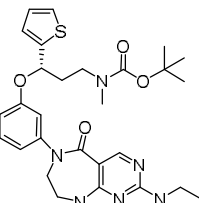
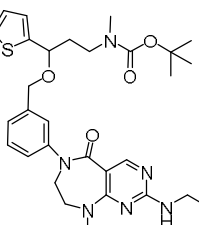
Este procedimiento se utilizó para la preparación de los Ej. 70-137 empleando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|------------|---|--|-------------------------|--------------|
| 70 | | (<i>R</i>)-3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil(metil)carbama to de <i>terc</i> -butilo | (500 MHz, CDCl ₃): 1,24 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,08 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,86 (m, 2H), 5,13 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,82 (m, 2H), 7,16 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,34 (m, 4H), 8,71 (s, 1H). | | 561,3 |
| 71 | | (<i>S</i>)-3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil(metil)carbama to de <i>terc</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,42 (s, 9H), 2,11 (m, 2H), 2,85 (s, 3H), 3,20 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 5,11 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,35 (m, 4H), 8,71 (s, 1H). | | |
| 72 | | (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil(metil)carbama to de <i>terc</i> -butilo | | A/6,96 | 547,3 |
| 73 | | (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbama to de <i>terc</i> -butilo | | A/6,66 | 555,2 (M+Na) |
| 74 | | (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil(metil)carbama to de <i>terc</i> -butilo | | A/6,47 | 507,3 (M+Na) |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|------------|---|--|-------------------------|--------------|
| 75 | | (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahydro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-metilbutil)(metil)carbama to de <i>terc</i> -butilo | | A/6,98 | 535,2 (M+Na) |
| 76 | | (2-(4-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahydro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbama to de <i>terc</i> -butilo; | | A/7,00 | 547,3 (M+H) |
| 77 | | (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahydro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbama to de <i>terc</i> -butilo | | B/4,78 | 575,3 (M+H) |
| 78 | | (<i>R</i>)-3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahydro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbama to de <i>terc</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,92 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 2,82 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,33 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,35 (m, 3H), 5,26 (s, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,35 (m, 6H), 8,73 (s, 1H). | | |
| 79 | | (<i>S</i>)-3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahydro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbama to de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,27 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,92 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,35 (m, 3H), 5,16 (s, 1H), 7,22 (m, 3H), 7,36 (m, 6H), 8,74 (s, 1H). | | 575,3 (M+H) |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|---|---|--|-------------------------|-------------|
| 80 |  | (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,19 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 5,12 (s, 1H), 5,42 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 8,72 (s, 1H). | | 567,3 (M+H) |
| 81 |  | (<i>R</i>)-(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,19 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 5,43 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 8,72 (s, 1H). | | |
| 82 |  | (<i>S</i>)-(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,19 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 3,49 (m, 2H), 3,69 (m, 2H), 3,91 (m, 2H), 5,21 (s, 1H), 5,43 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,88 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,23 (m, 2H), 8,72 (s, 1H). | | |
| 83 |  | (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzilo)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | A/7,07 | 581,3 (M+H) |

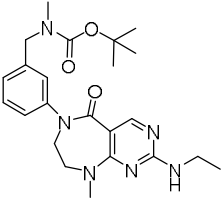
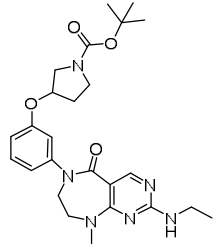
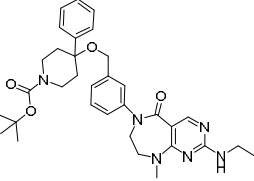
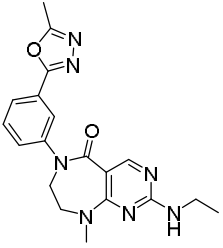
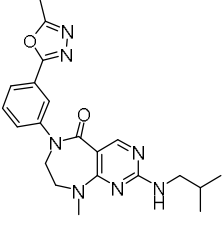
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|------------|---|--|-------------------------|-------------|
| 84 | | (<i>R</i>)-3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,03 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 8,74 (s, 1H). | | |
| 85 | | (<i>S</i>)-3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 2,03 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,99 (m, 2H), 4,35 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,63 (m, 1H), 5,11 (s, 1H), 7,01 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 8,74 (s, 1H). | | |
| 86 | | 2-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-1-feniletil)(metil)carbama to de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 2,71 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,96 (m, 4H), 4,62 (m, 2H), 5,54 (m, 1H), 7,25 (m, 6H), 7,35 (m, 3H), 8,74 (s, 1H). | | 561,3 (M+H) |
| 87 | | 2-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-2-feniletil)(metil)carbama to de 2-(trimetilsilil)etilo | (300 MHz, CDCl ₃): 0,04 (s, 9H), 0,95 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,90 (m, 3H), 3,23 (s, 3H), 3,47 (m, 4H), 3,73 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,06 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 7,20 (m, 3H), 7,36 (m, 6H), 8,73 (s, 1H). | | 605,3 (M+H) |

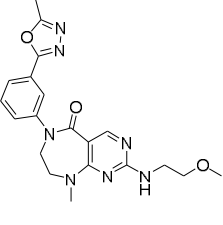
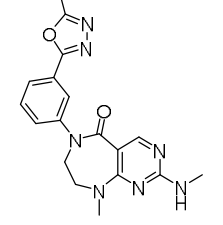
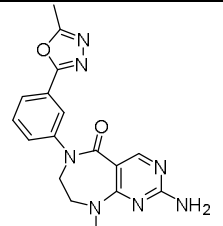
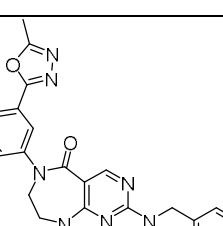
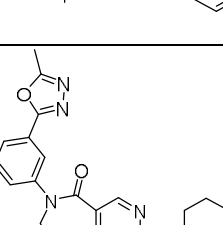
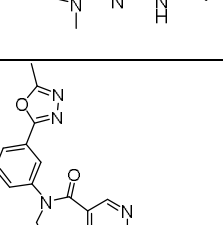
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|------------|---|--|-------------------------|--------------|
| 88 | | (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | A/6,37 | 507,3 (M+Na) |
| 89 | | bencil(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | A/7,19 | 583,2 (M+Na) |
| 90 | | (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)etil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/4,22 | 471,3 |
| 91 | | (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (300 MHz, CDCl ₃): 1,24 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,46 (s, 9H), 1,85 (m, 2H), 2,61 (m, 2H), 2,86 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,29 (m, 2H), 3,47 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 7,10 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 8,73 (s, 1H). | | 469,3 (M+H) |
| 92 | | (3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenetil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | A/6,21 | 477,3 (M+Na) |
| 93 | | (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-2-metilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,36 (s, 6H), 1,44 (s, 9H), 2,53 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,43 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 7,12 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 8,72 (s, 1H). | | |

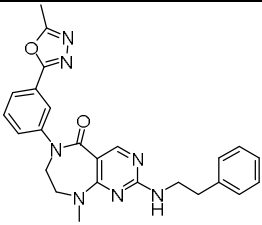
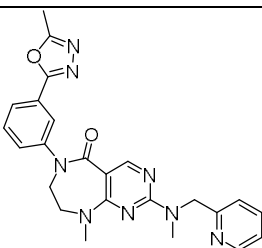
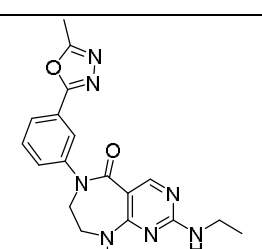
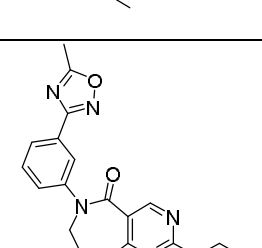
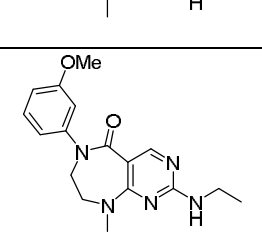
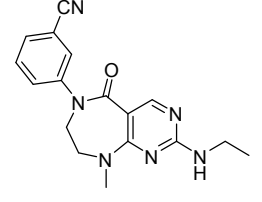
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|---|---|--|-------------------------|--------------|
| 94 |  | (3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,24 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,84 (m, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,46 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 7,12 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 8,71 (s, 1H). | | 463,2 (M+Na) |
| 95 |  | 3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)pirrolidino-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo | (500 MHz, CDCl ₃): 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H), 2,16 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,57 (m, 4H), 3,73 (m, 2H), 3,97 (m, 2H), 4,90 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 8,73 (s, 1H). | | 505,2 (M+Na) |
| 96 |  | 4-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-4-fenilpiperidino-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,23 (t, J = 7 Hz, 3H), 1,47 (s, 9H), 1,92 (m, 2H), 2,15 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,27 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 4,01 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 7,19 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,36 (m, 3H), 7,44 (m, 2H), 8,73 (s, 1H). | | 587,3 (M+H) |
| 97 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | A/4,88 | 380,2 (M+H) |
| 98 |  | 2-(isobutilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | A/5,55 | 408,2 (M+H) |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|---|--|--------------------------|-------------------------|-------------|
| 99 |  | 2-((2-metoxietil)amino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | A/4,74 | 410,2 (M+H) |
| 100 |  | 9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | A/4,65 | 366,2 (M+H) |
| 101 |  | 2-amino-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | A/4,40 | 352,2 (M+H) |
| 102 |  | 2-(bencilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | A/5,61 | 442,2 (M+H) |
| 103 |  | 2-(ciclohexilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | A/5,81 | 434,2 (M+H) |
| 104 |  | 2-(bencil(metil)amino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | A/5,71 | 456,2 (M+H) |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|---|--|--------------------------|-------------------------|-------------|
| 105 |  | 9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(feniletilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | A/5,77 | 456,2 (M+H) |
| 106 |  | 9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | A/4,42 | 457,2 (M+H) |
| 107 |  | 9-etil-2-(etilamino)-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | A/5,25 | 394,2 (M+H) |
| 108 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | A/5,36 | 380,2 (M+H) |
| 109 |  | 2-(etilamino)-6-(3-metoxifenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | A/5,21 | 328,2 (M+H) |
| 110 |  | 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzoniitrilo | | A/5,03 | 323,2 (M+H) |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|------------|--|--|-------------------------|-------------|
| 111 | | 6-(3-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | (500 MHz, CDCl ₃): 0,23 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3H), 3,23 (m, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,79 (t, J = 2 Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 7,24 (t, J = 8 Hz, 1H), 8,73 (s, 1H). | | 428,2 (M+H) |
| 112 | | 6-(3-bromofenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | (400 MHz, CDCl ₃): 1,26 (t, J = 7 Hz, 3H), 3,22 (m, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,46 (m, 1H), 8,72 (s, 1H). | | 376,0 (M+H) |
| 113 | | 2-(etilamino)-6-(3-(2-hidroxi)etil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | (300 MHz, CD ₃ OD): 1,23 (t, J = 7 Hz, 3H), 2,85 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,26 (m, 3H), 3,44 (q, J = 7 Hz, 2H), 3,77 (m, 4H), 3,99 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,36 (m, 1H), 8,54 (s, 1H). | | 342,2 (M+H) |
| 114 | | 2-(etilamino)-6-(4-metoxifenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | A/5,18 | 328,2 (M+H) |
| 115 | | 6-(4-((<i>tert</i> -butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | (500 MHz, CDCl ₃): 0,22 (s, 6H), 1,00 (s, 9H), 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 6,85 (dAB, 2H), 7,13 (dAB, 2H), 8,73 (s, 1H). | | 428,2 (M+H) |
| 116 | | ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)(metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo | | A/5,92 | 508,2 (M+H) |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|------------|---|---|-------------------------|--------------|
| 117 | | ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (500 MHz, CDCl ₃): 1,24 (t, J = 7, 2 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 3,23 (s, 3H), 3,47 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,45 (d, H = 6 Hz, 2H), 5,40 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,70 (s, 1H). | A/5,62 | |
| 118 | | bencil((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | A/6,78 | 606,3 (M+Na) |
| 119 | | 6-(3-(4-(dietoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | (400 MHz, CDCl ₃): 1,28 (m, 9H), 3,27 (m, 3H), 3,49 (m, 2H), 3,70 (m, 4H), 3,80 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 5,80 (s, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,56 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,64 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 8,07s, 1H), 8,72 (s, 1H). | | |
| 120 | | (2-(1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (500 MHz, CDCl ₃): 1,26 (t, J = 7, 2 Hz, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,87 (s, 3H), 3,03 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,48 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 8,73 (s, 1H). | A/5,85 | |
| 121 | | ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | A/5,69 | 522,3 (M+H) |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|------------|---|--|-------------------------|--------------|
| 122 | | ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahydro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | A/6,21 | 529,3 (M+Na) |
| 123 | | ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahydro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-imidazol-4-il)metil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | A/4,99 | 507,3 (M+H) |
| 124 | | ((5-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahydro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | A/5,86 | 509,3 (M+H) |
| 125 | | (3-(2-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahydro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | A/7,07 | 561,4 (M+H) |
| 126 | | (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahydro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benciloxi)-4-metilpentil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 0,94 (m, 6H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,70 (m, 2H), 1,96 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 3,19 (m, 1H), 3,22 (m, 3H), 3,28 (m, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,98 (m, 2H), 4,51 (qAB, 2H), 5,60 (s a, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 8,73 (s, 1H). | | |
| 127 | | (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahydro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benciloxi)butil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/6,55 | 513,3 (M+H) |

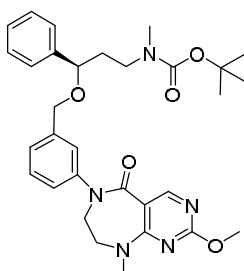
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|------------|--|--------------------------|-------------------------|-------------|
| 128 | | (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/4,20 | 562,3 (M+H) |
| 129 | | (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-3-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/4,16 | 562,3 (M+H) |
| 130 | | (<i>R</i>)-(3-((3-(2-amino-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/4,55 | 547,3 (M+H) |
| 131 | | (<i>R</i>)-(3-((3-(2-(dimetilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/5,10 | 575,3 (M+H) |
| 132 | | (<i>R</i>)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metilamino)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/5,20 | 561,3 (M+H) |
| 133 | | (3-(3-(2-(dimetilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | | B/5,14 | 611,3 (M+H) |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|------------|---|--|-------------------------|--------------|
| 134 | | (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(2-fluoroetil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/4,52 | 599,3 (M+H) |
| 135 | | (2-(3-((2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbama to de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,25 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,44 (s a, 9H), 2,94 (m, 3H), 3,11 (s, 3H), 3,13 (m, 1H), 3,28 (m, 3H), 3,48 (m, 3H), 3,67 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 4,81 (m, 1H), 5,15 (s a, 1H), 5,34 (m, 1H), 6,77 (m, 3H), 7,14 (m, 1H), 7,27 (m, 5H), 8,78 (s, 1H). | | |
| 136 | | (2-(4-((2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbama to de <i>terc</i> -butilo | | A / 7,14 | 583,3 (M+Na) |
| 137 | | (4-((2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)encil)(metil)carbama to de <i>terc</i> -butilo | (400 MHz, CDCl ₃): 1,23 (t, J = 7,3 Hz, 3H), 1,48 (s a, 9H), 2,81 (s a, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,46 (m, 6H), 4,41 (s a(2H), 4,73 (s, 2H), 7,19 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8 Hz, 2H), 8,77 (s, 1H). | | 455,2 (M+H) |

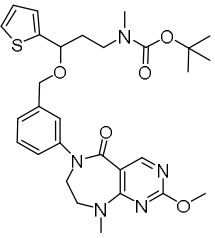
Ejemplo 138: (R)-(3-((3-(2-Metoxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbama to de *terc*-butilo



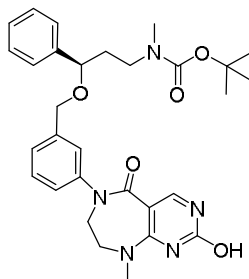
A una solución de (R)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metilitio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-

il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo (obtenido en el Ej. 10, 72 mg, 0,124 mmol) en DCM (2 ml), se añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (37 mg, 0,162 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió una solución sat. de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se retiró el disolvente al vacío. El residuo en bruto se disolvió en MeOH (3 ml); se añadió metóxido de sodio (40 mg, 0,74 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró y el disolvente se retiró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde CH hasta un 100 % de EtOAc proporcionó el producto del título (55 mg, 80 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento B): Ret, 5,87 min; IEN⁺-EM *m/z*, 562,3 (M+H).

Este procedimiento se utilizó para la preparación del Ej. 139 empleando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|---|--|--------------------------|-------------------------|----------------|
| 139 |  | (3-((3-(2-metoxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/ 5,23 | 568,3 (M+H) |

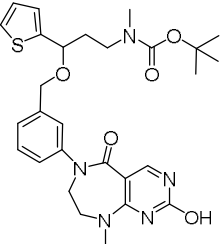
10 **Ejemplo 140:** (*R*)-3-((3-(2-Hidroxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo.



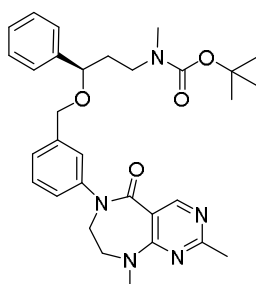
15 A una solución de (*R*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo (obtenido en el Ej. 10, 47 mg, 0,082 mmol) en DCM (1,3 ml), se le añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (25 mg, 0,108 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió una solución sat. de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se retiró el disolvente al vacío. El residuo en bruto se disolvió en THF (1 ml), se añadió NaOH (solución ac. al 30 %, 2 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 20 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice, con un gradiente desde DCM hasta un 35 % de MeOH, para obtener el producto del título (35 mg, 78 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento B): Ret, 5,82 min; IEN⁺-EM *m/z*, 548,3 (M+H).

20

Este procedimiento se utilizó para la preparación del Ej. 141 empleando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|---|---|--------------------------|-------------------------|----------------|
| 141 |  | (3-((3-(2-hidroxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/ 4,80 | 554,2 (M+H) |

Ejemplo 142: (*R*)-3-((3-(2,9-Dimetil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo.

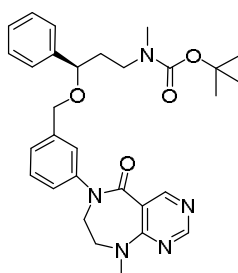


5 A una solución de (*R*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltilio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *tert*-butilo (obtenido en el Ej. 10, 104 mg, 0,180 mmol) en DCM (2,5 ml), se le
 10 añadió ácido *m*-cloroperbenzoico (50 mg, 0,234 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se añadió una solución sat. de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se retiró el disolvente al vacío. Se disolvió el residuo en bruto en THF (4 ml), se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio (solución 3 M en éter dietílico, 0,066 ml, 0,198 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió una solución ac. sat. de NH₄Cl y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde CH hasta un 75 % de EtOAc proporcionó el producto del título (60 mg, 61 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento B): Ret, 4,56 min; IEN⁺-EM *m/z*, 546,3 (M+H).

Este procedimiento se utilizó para la preparación de los Ej. 143-144 empleando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|------------|--|--------------------------|-------------------------|-------------|
| 143 | | (3-((3-(2,9-dimetil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>tert</i> -butilo | | B/4,90 | 552,3 (M+H) |
| 144 | | (3-((3-(2,9-dimetil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | | B/4,95 | 582,2 (M+H) |

Ejemplo 145: (*R*)-Metil(3-((3-(9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *tert*-butilo



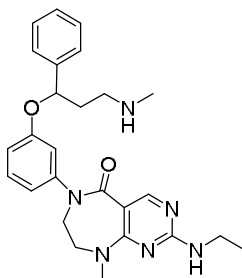
15 A una solución de (*R*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltilio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *tert*-butilo (obtenido en el Ej. 10, 160 mg, 0,277 mmol) en THF (2 ml), se le
 20 añadió Pd/C al 5 % (16 mg, 10 % en peso), se enfrió a 0 °C y se añadió trietilsilano (0,221 ml, 1,38 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min y a continuación a ta durante 4,5 h, se filtró a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde CH

hasta un 100 % de EtOAc proporcionó el producto del título (120 mg, 82 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento B): Ret, 4,73 min; IEN⁺-EM *m/z*, 532,3 (M+H).

Este procedimiento se utilizó para la preparación de los Ej. 146-147 empleando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | RMN ¹ H (ppm) | Procedimiento/Ret (min) | EM |
|-----|------------|--|--------------------------|-------------------------|-------------|
| 146 | | metil(3-((3-(9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | | B/4,75 | 538,3 (M+H) |
| 147 | | metil(3-(3-(9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | | B/5,18 | 568,2 (M+H) |

5 **Ej. 148: 2-(Etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona.**

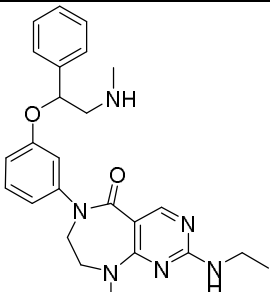
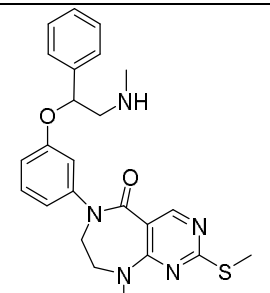
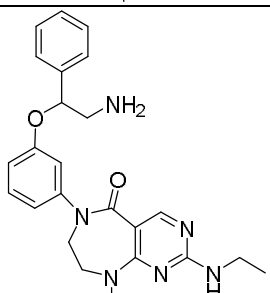
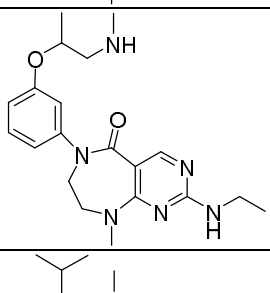
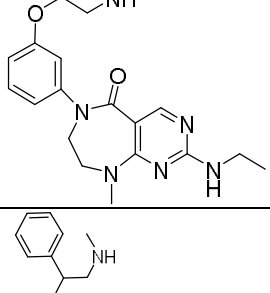
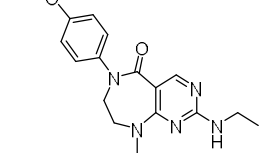


10 A una solución de (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (obtenido en el Ej. 69, 51 mg, 0,091 mmol) en dioxano (0,3 ml), se le añadió HCl (solución 4 M en dioxano, 0,318 ml, 1,27 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 45 min. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad al vacío. Para obtener la base libre, se añadió DCM, se lavó con Na₂CO₃ (solución al 10 %) y la fase acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (40 mg, 95 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento A): Ret, 4,92 min; IEN⁺-HRMS *m/z*, 461,2646 (M+H).

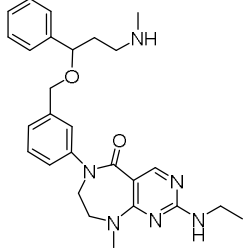
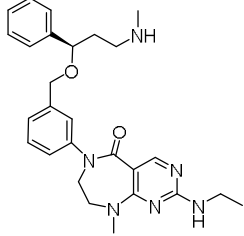
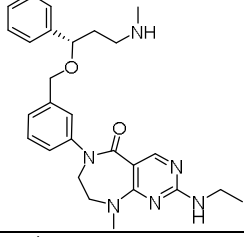
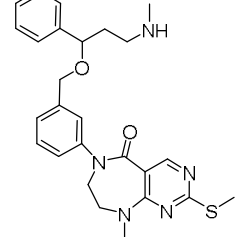
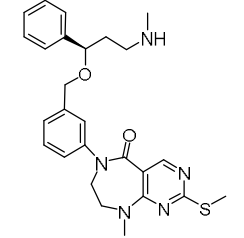
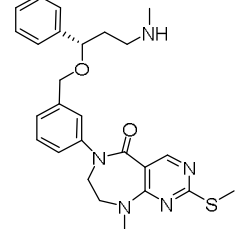
Este procedimiento se utilizó para la preparación de los Ej. 149-207 empleando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|------------|---|---------------|-----------|----------------|
| 149 | | (<i>R</i>)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,95 | 461,3 (M+H) |
| 150 | | (<i>S</i>)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,95 | 461,3 (M+H) |
| 151 | | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,23 | 464,2 (M+H) |
| 152 | | (<i>R</i>)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,23 | 464,2 (M+H) |
| 153 | | (<i>S</i>)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,23 | 464,2 (M+H) |

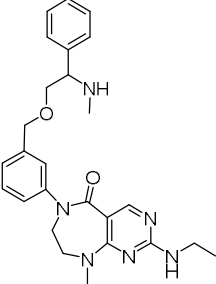
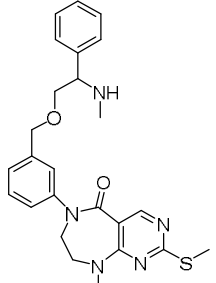
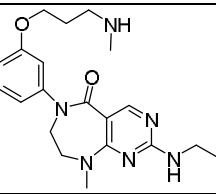
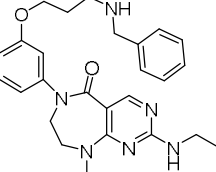
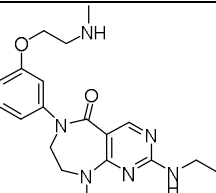
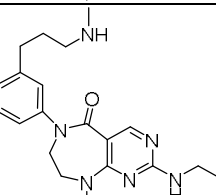
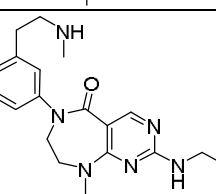
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 154 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletotoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,84 | 447,2 (M+H) |
| 155 |  | 9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletotoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,11 | 450,2 (M+H) |
| 156 |  | 6-(3-(2-(amino-1-feniletotoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,77 | 433,2 (M+H) |
| 157 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((1-(metilamino)propan-2-il)oxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,35 | 385,2 (M+H) |
| 158 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-metil-1-(metilamino)butan-2-il)oxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,71 | 413,3 (M+H) |
| 159 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(2-(metilamino)-1-feniletotoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,81 | 447,3 (M+H) |

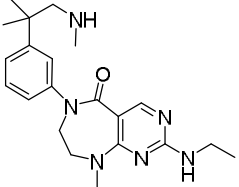
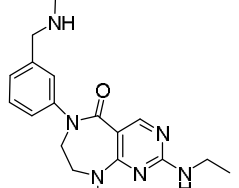
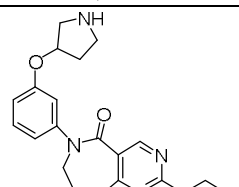
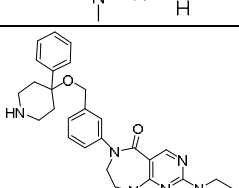
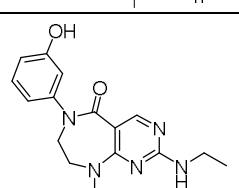
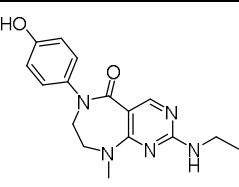
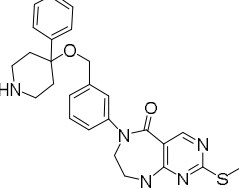
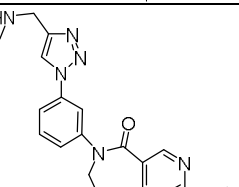
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 160 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,04 | 475,3 (M+H) |
| 161 |  | (<i>R</i>)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,06 | 475,3 (M+H) |
| 162 |  | (<i>S</i>)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,06 | 475,3 (M+H) |
| 163 |  | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,37 | 478,2 (M+H) |
| 164 |  | (<i>R</i>)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,37 | 478,2 |
| 165 |  | (<i>S</i>)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,39 | 478,2 (M+H) |

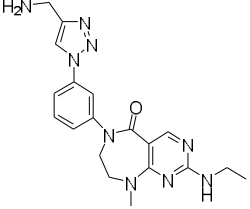
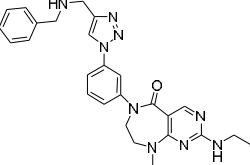
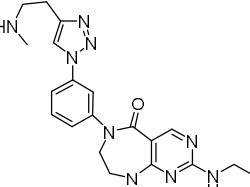
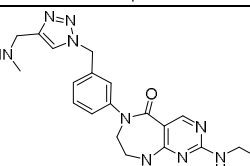
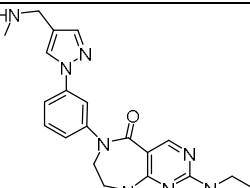
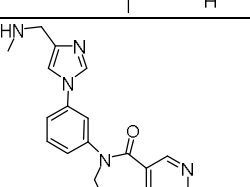
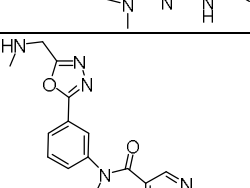
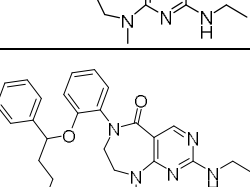
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|----------------|
| 166 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-2-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,85 | 461,3 (M+H) |
| 167 |  | 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-2-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,14 | 464,2 (M+H) |
| 168 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,32 | 385,2 (M+H) |
| 169 |  | 6-(3-(3-(bencilamino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,87 | 461,3 (M+H) |
| 170 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,21 | 371,2 (M+H) |
| 171 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)propil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,32 | 369,2 (M+H) |
| 172 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)etil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,19 | 355,2 (M+H) |

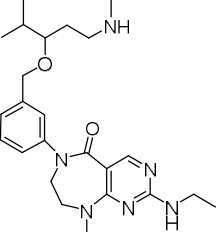
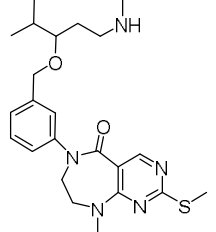
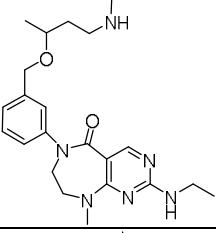
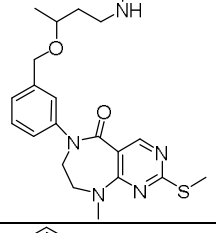
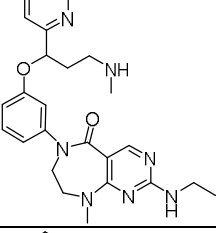
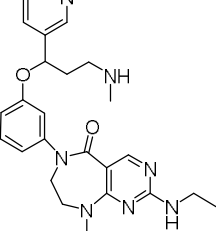
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|----------------|
| 173 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-metil-1-(metilamino)propan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,45 | 383,3 (M+H) |
| 174 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((metilamino)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 3,94 | 341,2 (M+H) |
| 175 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,25 | 383,2 (M+H) |
| 176 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,05 | 487,3 (M+H) |
| 177 |  | 2-(etilamino)-6-(3-hidroxifenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,71 | 314,2 (M+H) |
| 178 |  | 2-(etilamino)-6-(4-hidroxifenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,61 | 314,2 (M+H) |
| 179 |  | 9-metil-2-(metiltio)-6-(3-(((4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,39 | 490,2 (M+H) |
| 180 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,22 | 408,2 (M+H) |

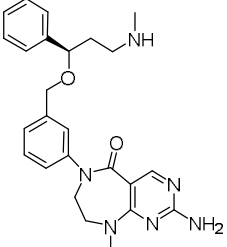
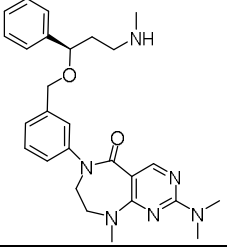
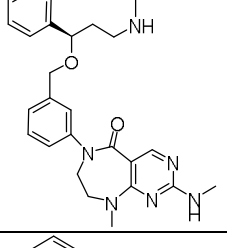
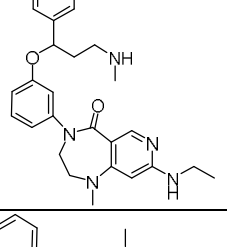
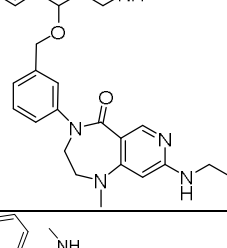
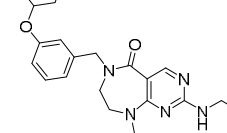
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|----------------|
| 181 |  | 6-(3-(4-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,17 | 394,2 (M+H) |
| 182 |  | 6-(3-(4-((bencilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,73 | 484,3 (M+H) |
| 183 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(2-(metilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,25 | 422,2 (M+H) |
| 184 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((4-((metilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,22 | 422,2 (M+H) |
| 185 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,28 | 407,2 (M+H) |
| 186 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,12 | 407,2 (M+H) |
| 187 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(5-((metilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,16 | 409,2 (M+H) |
| 188 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(3-(fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,01 | 461,3 (M+H) |

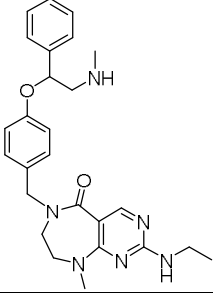
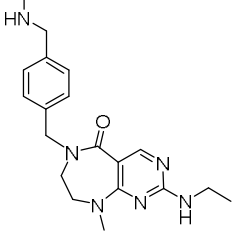
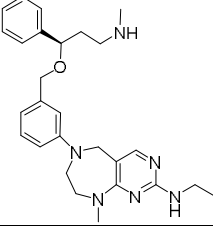
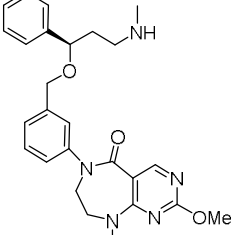
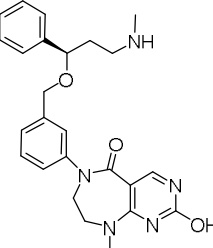
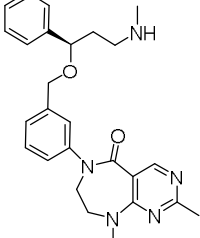
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|----------------|
| 189 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((4-metil-1-(metilamino)pentan-3-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,86 | 441,3 (M+H) |
| 190 |  | 9-metil-6-(3-(((4-metil-1-(metilamino)pentan-3-il)oxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,14 | 444,2 (M+H) |
| 191 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((4-(metilamino)butan-2-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,45 | 413,3 (M+H) |
| 192 |  | 9-metil-6-(3-(((4-(metilamino)butan-2-il)oxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,66 | 416,2 (M+H) |
| 193 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(piridin-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,38 | 462,3 (M+H) |
| 194 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(piridin-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,00 | 462,3 (M+H) |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|----------------|
| 195 |  | (<i>R</i>)-2-(amino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,69 | 447,2 (M+H) |
| 196 |  | (<i>R</i>)-2-(dimetilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,96 | 475,3 (M+H) |
| 197 |  | (<i>R</i>)-9-metil-2-(metilamino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,88 | 461,3 (M+H) |
| 198 |  | 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,85 | 460,3 (M+H) |
| 199 |  | 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,98 | 474,3 (M+H) |
| 200 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,79 | 461,3 (M+H) |

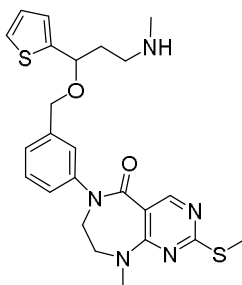
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|----------------|
| 201 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(2-(metilamino)-1-feniletotoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,83 | 461,3 (M+H) |
| 202 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((metilamino)metil)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,11 | 355,2 (M+H) |
| 203 |  | (<i>R</i>)- <i>N</i> -etil-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-2-amina | A | 5,35 | 461,3 (M+H) |
| 204 |  | (<i>R</i>)-2-(metoxi)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,93 | 462,2 (M+H) |
| 205 |  | (<i>R</i>)-2-(hidroxi)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,79 | 448,2 (M+H) |
| 206 |  | (<i>R</i>)-2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,71 | 446,2 (M+H) |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|------------|---|---------------|-----------|-------------|
| 207 | | (<i>R</i>)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,64 | 432,2 (M+H) |

Ejemplo 208: 9-Metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona.

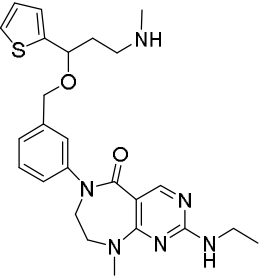
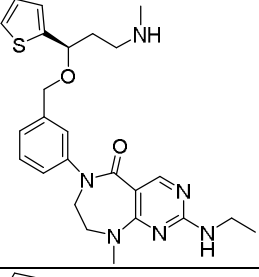
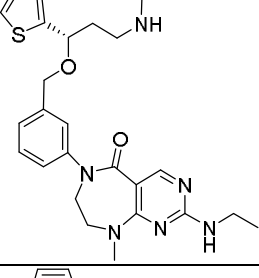
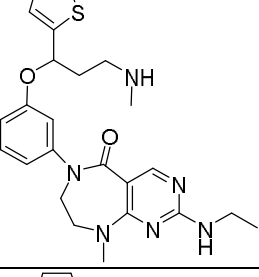
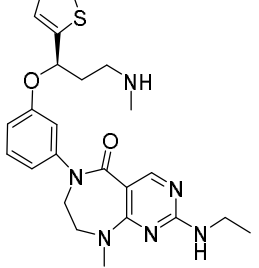


5 En un matraz de fondo redondo, se secó ZnBr₂ (243 mg, 1,079 mmol) al vacío a 250°C durante 3 h. Una vez que el sólido alcanzó la ta, se añadió una solución de metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo (Ej. 15, 105 mg, 0,18 mmol) en DCM (6 ml) y la mezcla se agitó a ta en una atmósfera de Ar durante 20 h. Se añadió agua y la mezcla se agitó durante 1 h. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con DCM. La fase orgánica se concentró al vacío y se purificó mediante
10 cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde DCM hasta un 25 % de MeOH para obtener el compuesto del título (45 mg, 51 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento A): Ret, 5,24 min; IEN⁺-HRMS *m/z*, 484, 1829 (M+H).

Este procedimiento se utilizó para la preparación de los Ej. 209-224 empleando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|------------|--|---------------|-----------|-------------|
| 209 | | (<i>R</i>)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,25 | 484,2 (M+H) |
| 210 | | (<i>S</i>)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,26 | 484,2 (M+H) |

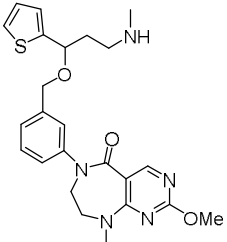
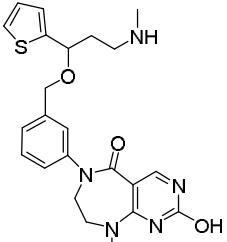
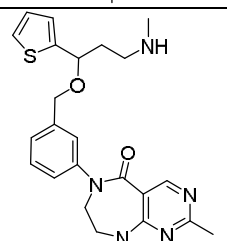
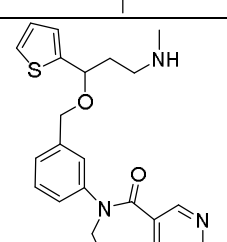
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 211 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,97 | 481,2 (M+H) |
| 212 |  | (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,95 | 481,2 (M+H) |
| 213 |  | (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,95 | 481,3 (M+H) |
| 214 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,87 | 467,2 (M+H) |
| 215 |  | (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,86 | 467,2 (M+H) |

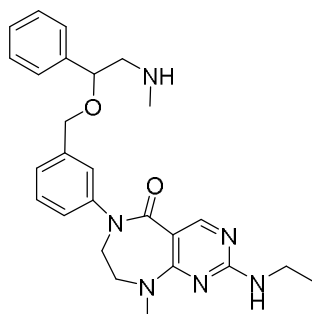
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|------------|--|---------------|-----------|----------------|
| 216 | | (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,83 | 467,2 (M+H) |
| 217 | | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,12 | 470,2 (M+H) |
| 218 | | (R)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,12 | 470,1 (M+H) |
| 219 | | (S)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,12 | 470,2 (M+H) |
| 220 | | 2-(etilamino)-6-(3-(3-(2-fluoroetilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,89 | 499,2 (M+H) |

(continuación)

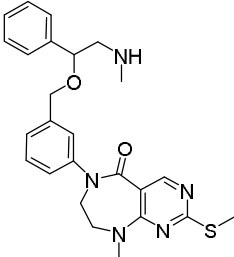
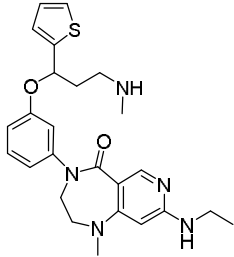
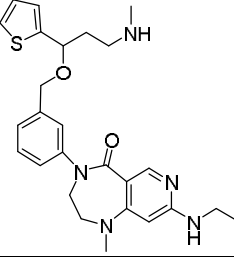
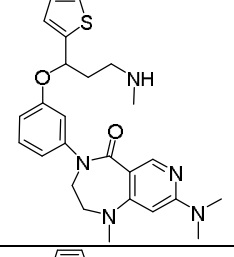
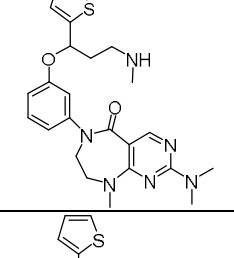
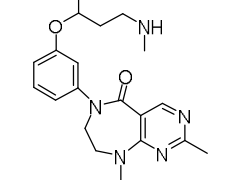
| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 221 |  | 2-metoxi-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,75 | 468,2 (M+H) |
| 222 |  | 2-hidroxi-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,64 | 454,2 (M+H) |
| 223 |  | 2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,59 | 452,2 (M+H) |
| 224 |  | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,54 | 438,2 (M+H) |

Ej. 225: 2-(Etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona.

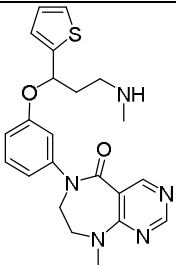


5 A una solución de 2-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (Ej. 87, 90 mg, 0,15 mmol) en DMF (3 ml), se le añadió CsF (113 mg, 0,74 mmol) y la mezcla se calentó a 90 °C durante 1h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y el disolvente se retiró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde DCM hasta un 30 % de MeOH proporcionó el producto deseado (47 mg, 68 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento A): Ret, 5,01 min; IEN⁺-HRMS *m/z*, 461,2368 (M+1).

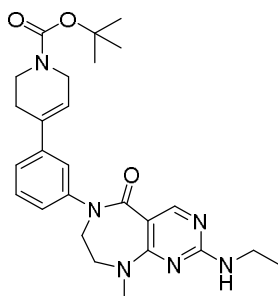
Este procedimiento se utilizó para la preparación de los Ej. 226-232 empleando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 226 |  | 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,32 | 464,2 (M+H) |
| 227 |  | 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,81 | 466,2 (M+H) |
| 228 |  | 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,93 | 480,2 (M+H) |
| 229 |  | 8-(dimetilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,70 | 466,2 (M+H) |
| 230 |  | 2-(dimetilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,72 | 467,2 (M+H) |
| 231 |  | 2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,46 | 438,2 (M+H) |

(continuación)

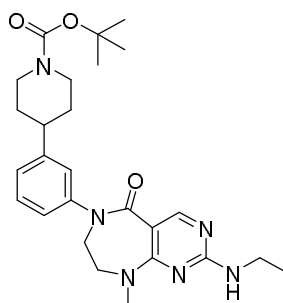
| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 232 |  | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,35 | 424,2 (M+H) |

Ejemplo 233: 4-(3-(2-(Etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-3,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo.



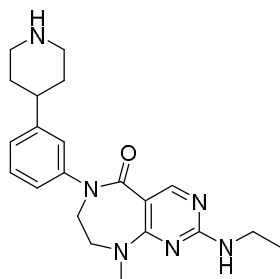
- 5 Una mezcla de 6-(3-bromofenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona (Ej. 112, 311 mg, 0,82 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (256 mg, 0,82 mmol), Pd(PPh₃)₄ (57 mg, 0,05 mmol), solución sat. de NaHCO₃ (2,1 ml) en dioxano (2,1 ml) se irradió con microondas a 120 °C durante 10 min. Se añadió agua y la fase ac. se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. La purificación mediante
- 10 cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde CH hasta un 100 % de EtOAc proporcionó el compuesto del título (342 mg, 86 % de rendimiento). IEN⁺-EM *m/z*, 479,2 (M+H).

Ejemplo 234: 4-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo.



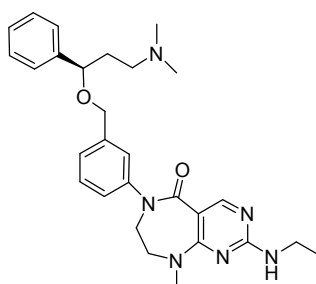
- 15 Se disolvió 4-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-3,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo (obtenido en el Ej. 233, 328 mg, 0,68 mmol) en EtOH (33 ml) y se purgó varias veces con argón y vacío, a continuación se añadió Pd/C al 5 % (102 mg, 0,048 mmol) y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H₂ a ta durante 3 días. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, se retiró el disolvente al vacío para obtener el producto deseado (286 mg, 87 % de rendimiento). IEN⁺-EM *m/z*, 481,2
- 20 (M+H).

Ejemplo 235: 2-(Etilamino)-9-metil-6-(3-(piperidin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona.



Se trató 4-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo (obtenido en el Ej. 234) con las condiciones utilizadas en el Ej. 148 para obtener el compuesto del título (87 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento A): Ret, 4,29 min; IEN⁺-HRMS *m/z*, 381,2397 (M+H).

- 5 **Ejemplo 236: (R)-6-(3-((3-(Dimetilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona.**

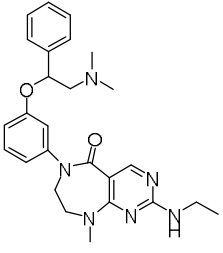
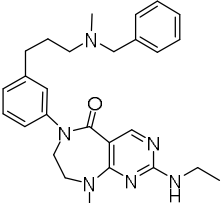
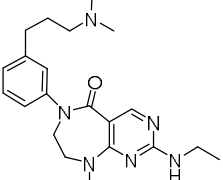
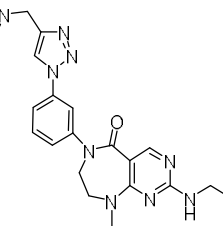
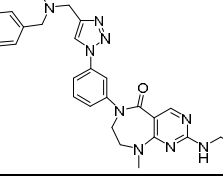
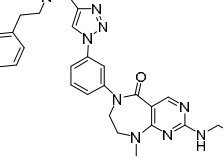
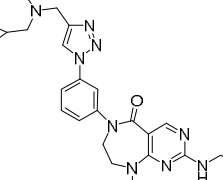


- 10 A una solución de (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona (Ej. 161, 50 mg, 0,105 mmol), paraformaldehído (13 mg, 0,421 mmol) y DIPEA (92 µl, 0,527 mmol) en DCE (4 ml), se le añadieron NaBH(OAc)₃ (89 mg, 0,421 mmol) y ácido acético (6 µl, 0,105 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 días. Se añadió una solución sat. de NaHCO₃ a la mezcla de reacción y se extrajo con DCM. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó con Na₂SO₄ y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde DCM hasta un 30 % de MeOH proporcionó el compuesto del título (25 mg, 48 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento A): Ret, 5,08 min; IEN⁺-HRMS *m/z*, 489,2964 (M+1).
- 15

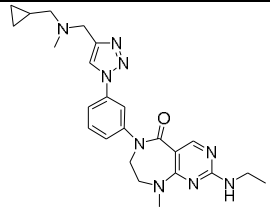
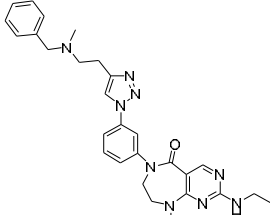
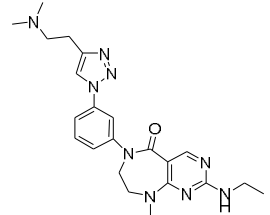
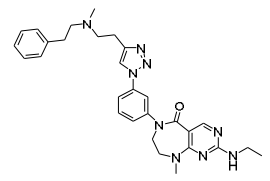
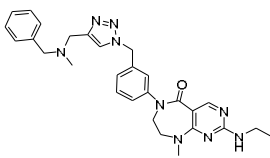
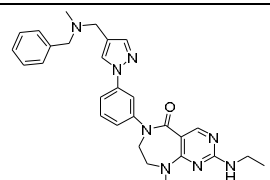
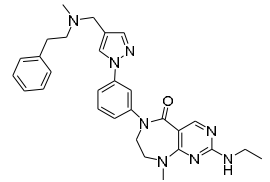
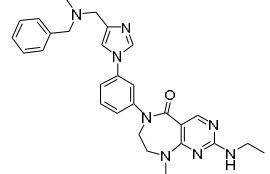
Este procedimiento se utilizó para la preparación de los Ej. 237-273 empleando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM (M+H) |
|-----|------------|--|---------------|-----------|-------------|
| 237 | | (S)-6-(3-((3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,10 | 489,3 (M+H) |
| 238 | | 6-(3-((3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,97 | 475,3 (M+H) |

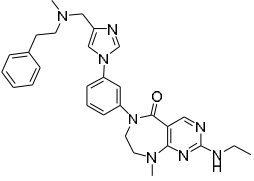
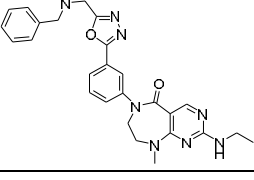
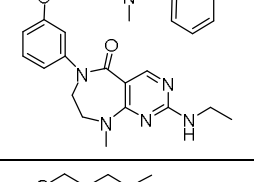
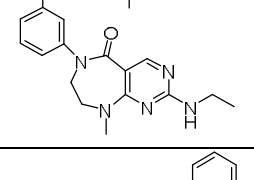
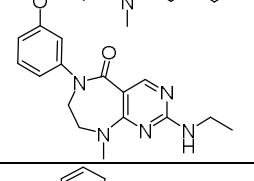
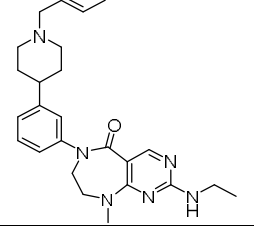
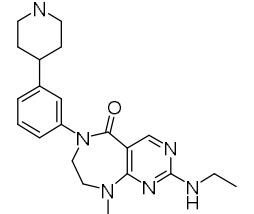
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM (M+H) |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 239 |  | 6-(3-(2-(dimetilamino)-1-feniletoksi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,86 | 461,3 (M+H) |
| 240 |  | 6-(3-(3-(bencil(metil)amino)propil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,89 | 459,3 (M+H) |
| 241 |  | 6-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,36 | 383,3 (M+H) |
| 242 |  | 6-(3-(4-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,24 | 422,2 (M+H) |
| 243 |  | 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,79 | 498,3 (M+H) |
| 244 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,98 | 512,3 (M+H) |
| 245 |  | 6-(3-(4-((bis(ciclopropilmetil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,80 | 502,3 (M+H) |

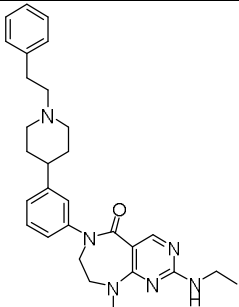
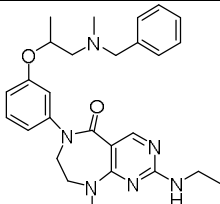
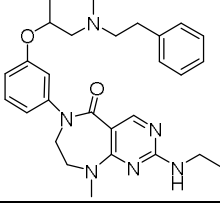
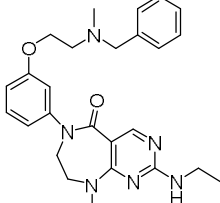
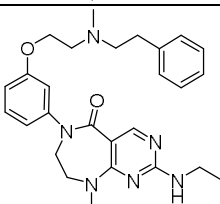
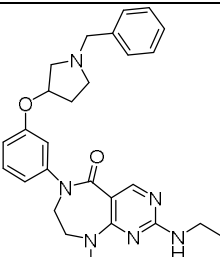
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM (M+H) |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 246 |  | 6-(3-(4-(((ciclopropilmetil)(metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,52 | 462,3 (M+H) |
| 247 |  | 6-(3-(4-(2-(bencil(metil)amino)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,82 | 512,3 (M+H) |
| 248 |  | 6-(3-(4-(2-(dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,31 | 436,3 (M+H) |
| 249 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(2-(metil(fenil)amino)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,99 | 526,3 (M+H) |
| 250 |  | 6-(3-(4-(((bencil(metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,73 | 512,3 (M+H) |
| 251 |  | 6-(3-(4-(((bencil(metil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,86 | 497,3 (M+H) |
| 252 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(((metil(fenil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,03 | 511,3 (M+H) |
| 253 |  | 6-(3-(4-(((bencil(metil)amino)metil)-1H-imidazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,74 | 497,3 (M+H) |

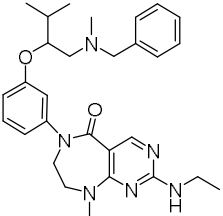
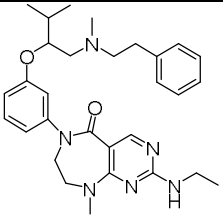
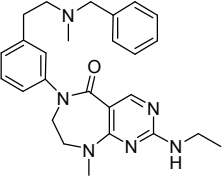
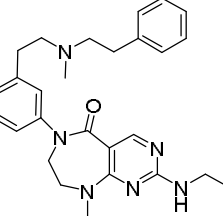
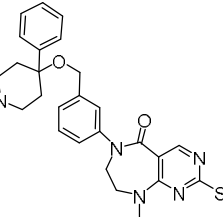
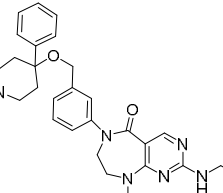
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM (M+H) |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 254 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenil)amino)metil)-1H-imidazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,90 | 511,3 (M+H) |
| 255 |  | 6-(3-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,81 | 499,3 (M+H) |
| 256 |  | 6-(3-(3-(bencil(metil)amino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,91 | 475,3 (M+H) |
| 257 |  | 6-(3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,36 | 399,2 (M+H) |
| 258 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metil(fenil)amino)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,11 | 489,3 (M+H) |
| 259 |  | 6-(3-(1-bencilpiperidin-4-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,93 | 471,3 (M+H) |
| 260 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,33 | 395,2 (M+H) |

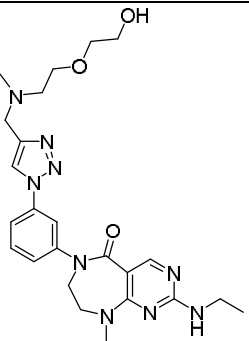
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM (M+H) |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 261 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(1-fenetilpiperidin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,09 | 485,3 (M+H) |
| 262 |  | 6-(3-((1-(bencil(metil)amino)propan-2-il)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,92 | 475,3 (M+H) |
| 263 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((1-(metil(fenetil)amino)propan-2-il)oxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,09 | 489,3 (M+H) |
| 264 |  | 6-(3-(2-(bencil(metil)amino)etoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,79 | 461,3 (M+H) |
| 265 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metil(fenetil)amino)etoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,98 | 475,3 (M+H) |
| 266 |  | 6-(3-((1-bencilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,86 | 473,3 (M+H) |

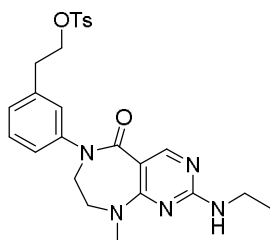
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM (M+H) |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 267 |  | 6-(3-((1-(bencil(metil)amino)-3-metilbutan-2-il)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,30 | 503,3 (M+H) |
| 268 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-metil-1-(metil(fenetil)amino)butan-2-il)oxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,44 | 517,3 (M+H) |
| 269 |  | 6-(3-(2-(bencil(metil)amino)etil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,79 | 445,3 (M+H) |
| 270 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metil(fenetil)amino)etil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,01 | 459,3 (M+H) |
| 271 |  | 9-metil-6-(3-(((1-metil-4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,43 | 504,2 (M+H) |
| 272 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((1-metil-4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,06 | 501,3 (M+H) |

(continuación)

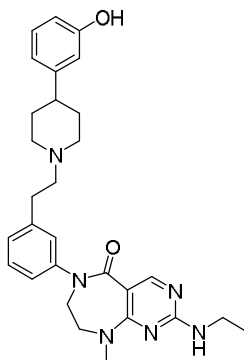
| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM (M+H) |
|-----|---|---|---------------|-----------|--------------|
| 273 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(4-(((2-(2-hidroxietoxi)etil)(metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,28 | 518,3 (M+Na) |

Ejemplo 274: 4-Metilbencenosulfonato de 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenetilo.



5 A una mezcla de 2-(etilamino)-6-(3-(2-hidroxietil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona (Ej. 113, 57 mg, 0,167 mmol) y TEA (47 μ l, 0,334 mmol) en DCM (5 ml) enfriada a 0 °C, se le añadieron cloruro de tosilato (32 mg, 0,167 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (4 mg, 0,033 mmol) y se permitió que la reacción se calentara a ta y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadieron cantidades adicionales de TEA (47 μ l, 0,334 mmol), cloruro de tosilato (32 mg, 0,167 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (4 mg, 0,033 mmol) para que finalizara la reacción y la mezcla se agitó a ta durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y la fase orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde DCM hasta un 20 % de MeOH proporcionó el compuesto del título (73 mg, 88 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento B): Ret, 4,21 min; IEN⁺-EM *m/z*, 496,2 (M+H).

10 **Ejemplo 275: 2-(Etilamino)-6-(3-(2-(4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)etil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona.**

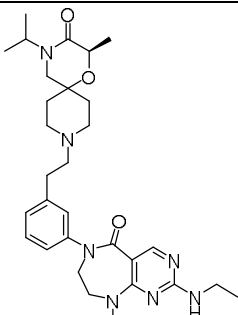


15 Una solución de 4-metilbencenosulfonato de 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenetilo (Ej. 274, 36 mg, 0,073 mmol), 4-(3-hidroxifenil)piperidina (15,5 mg, 0,087 mmol), diisopropiletilamina (25 μ l, 0,145 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (14 mg, 0,036 mmol) en THF (2 ml) se calentó a 100 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y la fase orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde DCM hasta un 15 % de MeOH proporcionó el compuesto del título como un

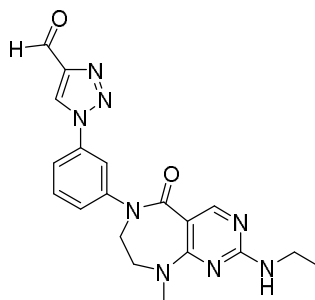
20

sólido blanco (21 mg, 54 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento A): Ret, 4,79 min; IEN⁺-HRMS *m/z*, 501,2975 (M+H).

Este procedimiento se utilizó para la preparación del Ej. 276 empleando materiales de partida adecuados:

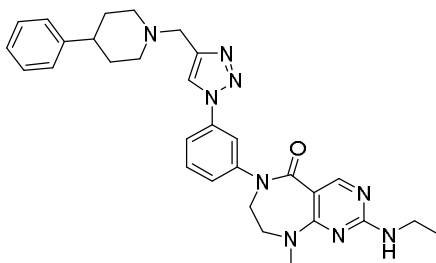
| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM (M+H) |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 276 |  | (<i>R</i>)-9-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona | A | 4,65 | 550,3 (M+H) |

5 **Ejemplo 277: 1-(3-(2-(Etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído.**



10 A una solución de 6-(3-(4-(dietoximetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona (Ej. 119, 160 mg, 0,343 mmol) en dioxano (2 ml), se le añadió HCl (solución 4 M en dioxano, 3,4 ml, 13,72 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 1,5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (135 mg, rendimiento cuant.). HPLC (Procedimiento B): Ret, 3,41 min; IEN⁺-EM *m/z*, 393,2 (M+H).

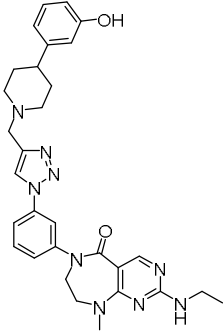
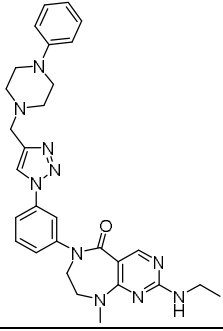
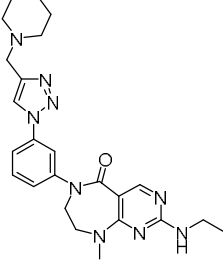
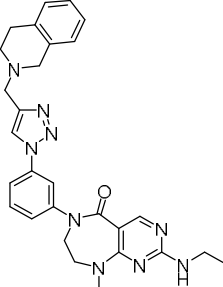
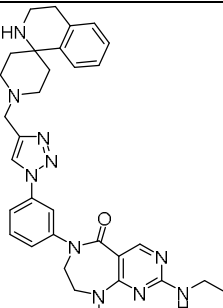
Ejemplo 278: 2-(Etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona.



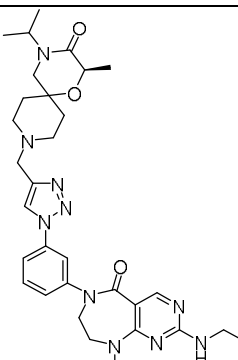
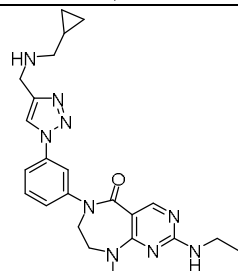
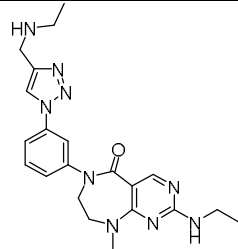
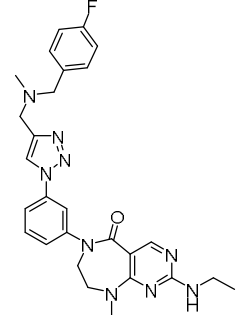
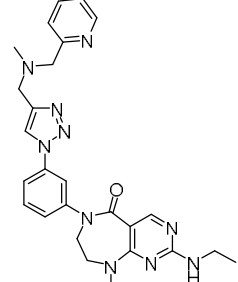
15 A una mezcla de 1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-carbaldehído (Ej. 277, 50 mg, 0,127 mmol), 4-fenilpiperidina (31 mg, 0,191 mmol) y DIPEA (67 μ l, 0,382 mmol) en DCE (4 ml), se le añadió NaBH(OAc)₃ (54 mg, 0,255 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 h. Se añadió una solución sat. de NaHCO₃, la mezcla se extrajo con DCM y la fase orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice con un gradiente desde DCM hasta un 10 % de MeOH proporcionó el compuesto del título como un sólido blanco (34 mg, 49 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento A): Ret, 5,13 min; IEN⁺-HRMS *m/z*, 538,3023 (M+H).

20

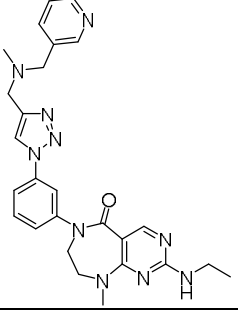
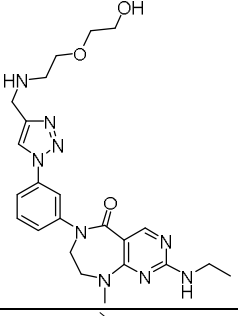
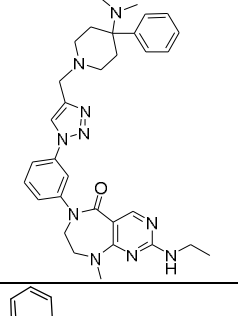
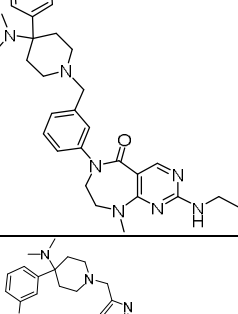
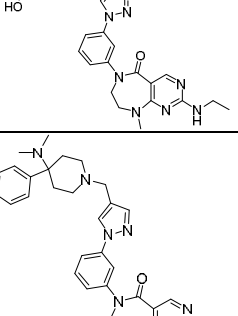
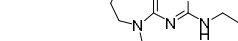
Este procedimiento se utilizó para la preparación de los Ej. 279-290 empleando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM (M+H) |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 279 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(4-((4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,76 | 554,3 (M+H) |
| 280 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,00 | 539,3 (M+H) |
| 281 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,44 | 462,3 (M+H) |
| 282 |  | 6-(3-(4-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,81 | 510,3 (M+H) |
| 283 |  | 6-(3-(4-((3,4-dihidro-2H-espiro[isoquinolino-1,4'-piperidin]-1'-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 6,91 | 579,3 (M+H) |

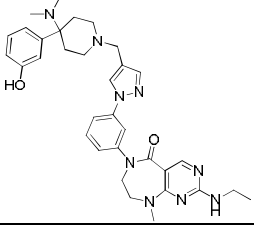
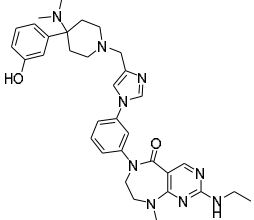
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM (M+H) |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 284 |  | (<i>R</i>)-9-((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona | A | 4,67 | 603,4 (M+H) |
| 285 |  | 6-(3-(4-(((ciclopropilmetil)amino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,45 | 448,3 (M+H) |
| 286 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(4-((etilamino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,27 | 422,2 (M+H) |
| 287 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(4-(((4-fluorobencil)(metil)amino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,89 | 516,3 (M+H) |
| 288 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,51 | 499,3 (M+H) |

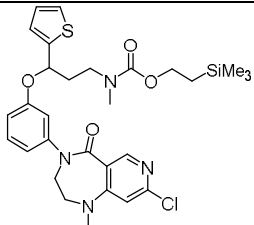
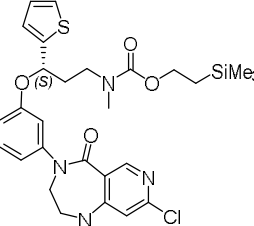
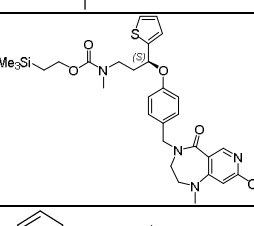
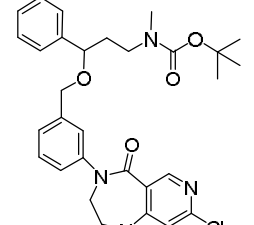
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM (M+H) |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 289 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,24 | 499,3 (M+H) |
| 290 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(4-(((2-(2-hidroxietoxi)etil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,22 | 482,3 (M+H) |
| 291 |  | 6-(3-(4-((4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,28 | 581,3 (M+H) |
| 292 |  | 6-(3-(4-((4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,14 | 514,3 (M+H) |
| 293 |  | 6-(3-(4-((4-(dimetilamino)-4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,21 | 597,3 (M+H) |
| 294 |  | 6-(3-(4-((4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,32 | 580,4 (M+H) |

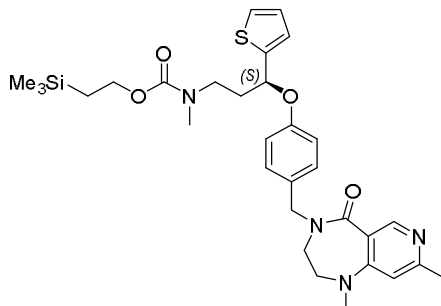
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM (M+H) |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 295 |  | 6-(3-(4-((4-(dimetilamino)-4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,25 | 596,3 (M+H) |
| 296 |  | 6-(3-(4-((4-(dimetilamino)-4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,15 | 596,3 (M+H) |

Ej. 297-300 se prepararon mediante el procedimiento descrito en Ej. 1 usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 297 |  | (3-(3-(8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | B | 6,12 | 601,2 (M+H) |
| 298 |  | (S)-(3-(3-(8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | B | 6,12 | 601,2 (M+H) |
| 299 |  | (S)-(3-(4-((8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)metil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | B | 6,15 | 615,2 (M+H) |
| 300 |  | (3-(3-(8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | B | 5,77 | 565,3 (M+H) |

Ejemplo 301: (S)-3-(4-((1,8-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)metil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo.

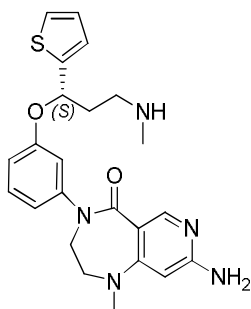


5 A una mezcla de (S)-3-(4-((8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)metil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)-(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo (Ej. 299, 70 mg, 0,114 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (14 mg, 0,011 mmol) en tolueno seco y desgasificado (2 ml), se le añadió Me₄Sn (40 mg, 0,225 mmol) y la mezcla se calentó a 120 °C en un tubo cerrado herméticamente en atmósfera de Ar durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta y se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, gel de sílice, gradiente de DCM a 30 % de MeOH, proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco (31 mg, 45 % de rendimiento). HPLC
10 (Procedimiento B): Ret, 4,93 min; IEN⁺-EM *m/z*, 595,3 (M+H).

Este procedimiento se usó en la preparación de Ej. 302-303 usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|------------|---|---------------|-----------|-------------|
| 302 | | (3-(3-(1,8-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | B | 4,81 | 581,3 (M+H) |
| 303 | | (3-((3-(1,8-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | B | 4,65 | 545,3 (M+H) |

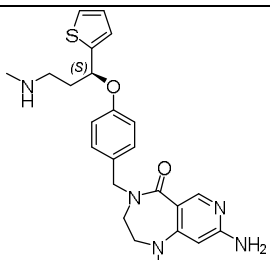
Ejemplo 304: (S)-8-Amino-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona.



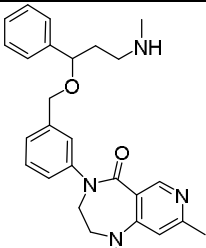
15 Un tubo de Schlenk secado en horno se cargó con Pd₂(dba)₃ (9 mg, 0,009 mmol) yd [1,1'-bifenil]-2-ildiciclohexilfosfano (8 mg, 0,022 mmol), se evacuó y se volvió a cargar con argón. Se añadió una solución de (S)-3-(3-(8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)-(metil)carbamato de 2-

5 (trimetilsilil)etilo (Ej. 298, 110 mg, 0,183 mmol) en THF (0,5 ml) y se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (0,366 ml, solución 1 M en THF, 0,366 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 16 h. La reacción se enfrió a ta, se añadió TBAF (0,55 ml, solución 1 M en THF, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 45 min. Se añadió solución saturada de NH₄Cl, se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, en gel de sílice, con un gradiente desde DCM hasta un 40 % de MeOH/NH₃ acuoso (1:0,01) proporcionó el compuesto del título en forma de sólido blanco (55 mg, 68 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento A): Ret, 4,52 min; IEN⁺-EM *m/z*, 438,2 (M+H).

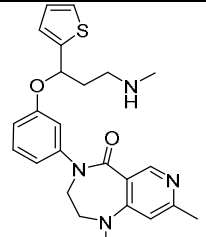
Este procedimiento se usó para la preparación de Ej. 305 usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 305 |  | (S)-8-amino-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,54 | 452,2 (M+H) |

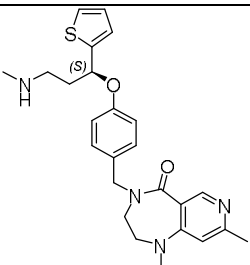
El Ej. 306 se preparó mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 148 usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 306 |  | 1,8-dimetil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,77 | 445,2 (M+H) |

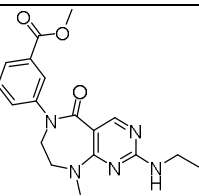
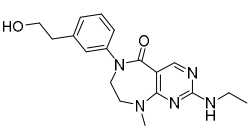
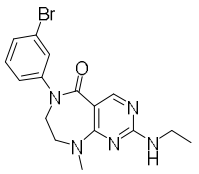
10 Los Ej. 307-308 se prepararon mediante el procedimiento descrito en el Ej. 225 usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 307 |  | 1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,48 | 437,2 (M+H) |

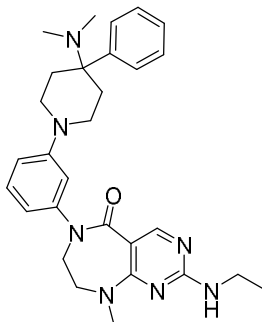
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 308 |  | (S)-1,8-dimetil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,50 | 451,2 (M+H) |

Los Ej. 309-311 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 1 y 69, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 309 |  | 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzoato de metilo | A | 5,22 | 356,1 (M+H) |
| 310 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(2-hidroxietil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,74 | 342,1 (M+H) |
| 311 |  | 6-(3-bromofenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,60 | 376,0 (M+H) |

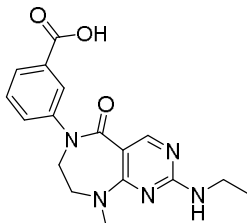
5 **Ejemplo 312: 6-(3-(4-(Dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona.**



10 Una mezcla de Pd₂(dba)₃ (9,4 mg, 0,010 mmol), BINAP (26 mg, 0,041 mmol), NaOtBu (67 mg, 0,696 mmol), clorhidrato de N,N-dimetil-4-fenilpiperidin-4-amina (65 mg, 0,235 mmol) y 6-(3-bromofenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona (Ej. 311, 77 mg, 0,205 mmol) en dioxano en seco (2 ml) se calentó a 110 °C en un tubo cerrado herméticamente durante 20 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se filtró a través de un lecho de celite, se lavó con DCM y el filtrado se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía

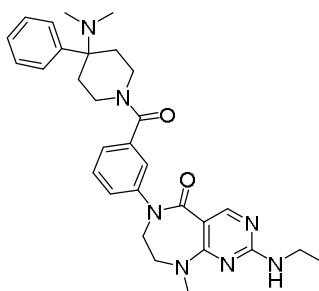
ultrarrápida, en gel de sílice, con un gradiente desde DCM hasta 20 % de MeOH proporcionó el compuesto del título (11 mg, 11 % e rendimiento). HPLC (Procedimiento A): Ret, 4,93 min; IEN⁺-EM *m/z*, 500,3 (M+H).

Ejemplo 313: ácido 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzoico.



5 A una solución de 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]-diazepin-6-il)benzoato de metilo (Ej. 309, 133 mg, 0,374 mmol) en una mezcla 1:1 de THF:H₂O (3 ml), se le añadió hidrato de hidróxido de litio (94 mg, 2,245 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 20 h. Se añadió solución saturada acuosa de NH₄Cl y ello se extrajo con EtOAc y DCM. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío para proporcionar el compuesto del título (128 mg, rendimiento cuant.). HPLC (Procedimiento B): Ret, 3,35 min; IEN⁺-EM *m/z*, 342,2 (M+H).

Ejemplo 314: 6-(3-(4-(Dimetilamino)-4-fenilpiperidina-1-carbonil)-fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]-diazepin-5-ona.

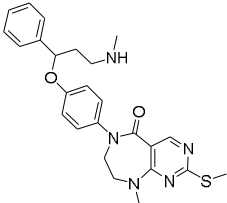
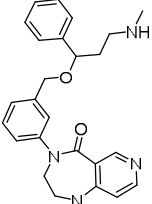
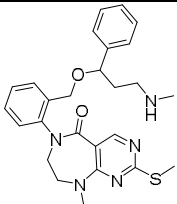
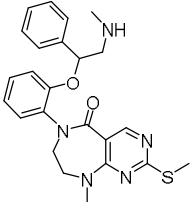
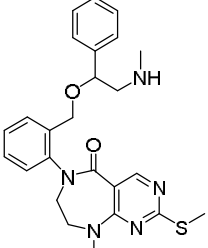
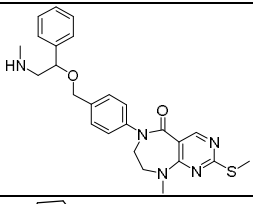
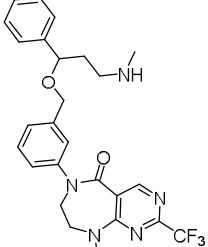


15 A una suspensión de ácido 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzoico (Ej. 313, 126 mg, 0,368 mmol) en DCM (2 ml) DIPEA (80 mg, 0,613 mmol) y 3-óxido hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]piridinio (163 mg, 0,429 mmol) y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. Se añadió una suspensión de diclorhidrato de N,N-dimetil-4-fenilpiperidin-4-amina (85 mg, 0,307 mmol) y se añadió DIPEA (80 mg, 0,613 mmol) en DCM (1 ml) y la mezcla se agitó a ta durante 20 h. Se añadió DCM, se lavó con agua y solución saturada de NaHCO₃ y la fase orgánica se concentró al vacío. La purificación mediante cromatografía ultrarrápida, en gel de sílice, con un gradiente desde DCM hasta 10 % de MeOH proporcionó el compuesto del título (39 mg, 24 % de rendimiento). HPLC (Procedimiento A): Ret, 4,60 min; IEN⁺-EM *m/z*, 528,3 (M+H).

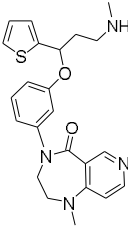
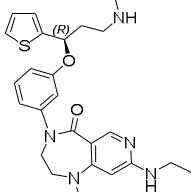
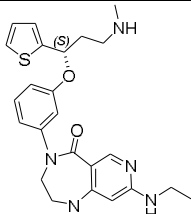
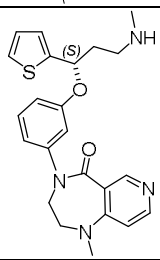
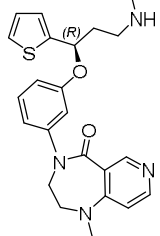
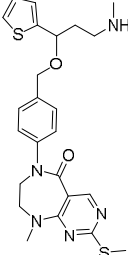
25 Los Ej. 315-322 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en Ej. 1 y 148, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|------------|---|---------------|-----------|-------------|
| 315 | | 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,31 | 478,2 (M+H) |

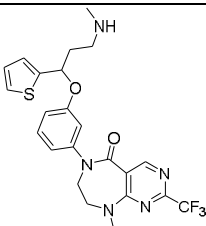
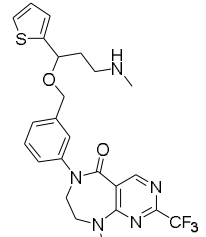
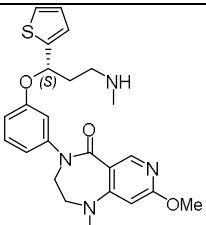
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 316 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,13 | 464,2 (M+H) |
| 317 |  | 1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,63 | 431,2 (M+H) |
| 318 |  | 9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,27 | 478,2 (M+H) |
| 319 |  | 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,40 | 450,2 (M+H) |
| 320 |  | 9-metil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,22 | 464,2 (M+H) |
| 321 |  | 9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,25 | 464,2 (M+H) |
| 322 |  | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 6,23 | 500,2 (M+H) |

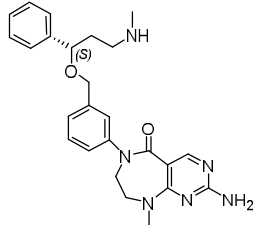
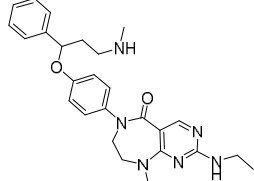
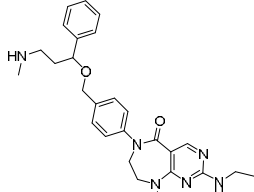
Los Ej. 323-331 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en el Ejemplo 1 y 225, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 323 |  | 1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,36 | 423,2 (M+H) |
| 324 |  | (R)-8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,74 | 466,2 (M+H) |
| 325 |  | (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,77 | 466,2 (M+H) |
| 326 |  | (S)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,39 | 423,2 (M+H) |
| 327 |  | (R)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,39 | 423,2 (M+H) |
| 328 |  | 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,22 | 484,2 (M+H) |

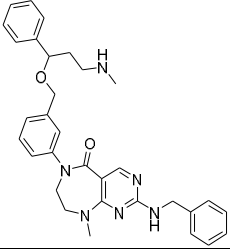
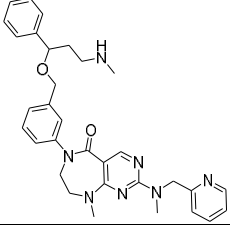
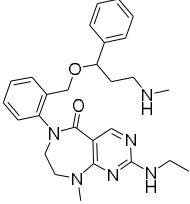
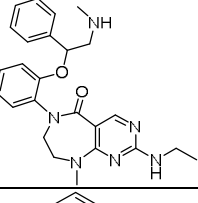
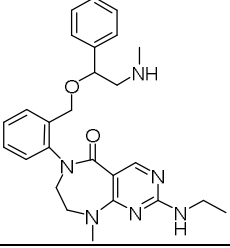
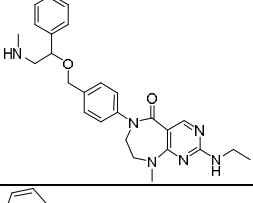
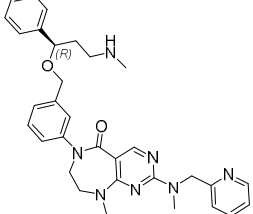
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|--|---|---------------|-----------|-------------|
| 329 |  | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 6,02 | 492,1 (M+H) |
| 330 |  | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 6,16 | 506,2 (M+H) |
| 331 |  | (S)-8-metoxi-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,59 | 453,2 (M+H) |

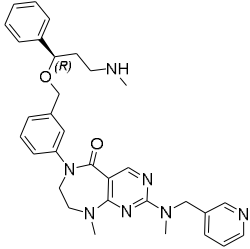
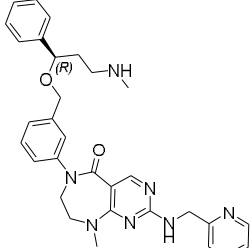
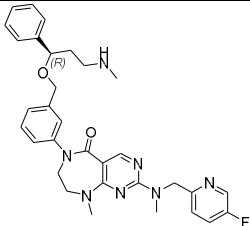
Los Ej. 332-344 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 1, 69 y 148, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 332 |  | (S)-2-amino-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,74 | 447,2 (M+H) |
| 333 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,90 | 461,3 (M+H) |
| 334 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,05 | 475,3 (M+H) |

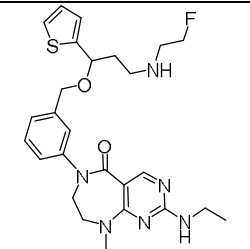
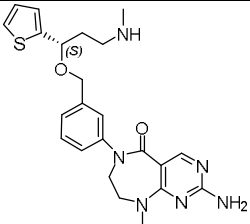
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|----------------|
| 335 |  | 2-(benzilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,50 | 537,2 (M+H) |
| 336 |  | 9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,67 | 552,3 (M+H) |
| 337 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,80 | 475,3 (M+H) |
| 338 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,95 | 447,3 (M+H) |
| 339 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,75 | 461,3 (M+H) |
| 340 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,95 | 461,3 (M+H) |
| 341 |  | (R)-9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,77 | 552,3 (M+H) |

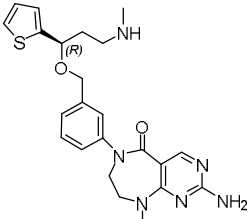
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|--|---|---------------|-----------|-------------|
| 342 |  | (R)-9-metil-2-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)-6-(3-((3-metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,53 | 552,3 (M+H) |
| 343 |  | (R)-9-metil-6-(3-((3-metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,56 | 538,3 (M+H) |
| 344 |  | (R)-2-(((5-fluoropiridin-2-il)metil)(metil)amino)-9-metil-6-(3-((3-metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,26 | 570,3 (M+H) |

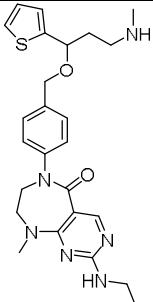
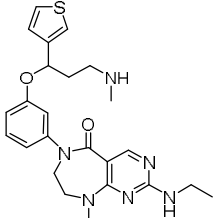
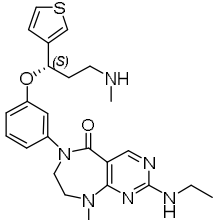
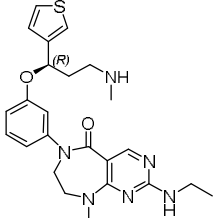
Los Ej. 345-347 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 1, 69 y 208, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 345 |  | 2-(etilamino)-6-(3-((3-((2-fluoroetil)amino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,01 | 513,3 (M+H) |
| 346 |  | (S)-2-amino-9-metil-6-(3-((3-metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,63 | 453,2 (M+H) |

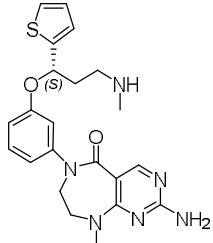
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 347 |  | (R)-2-amino-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,60 | 453,2 (M+H) |

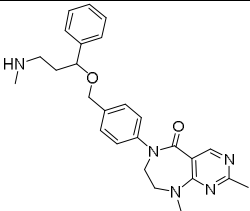
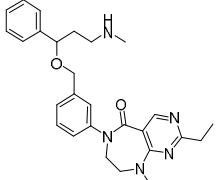
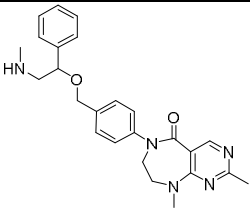
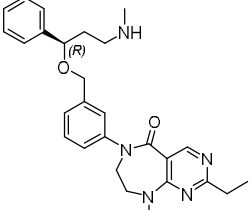
Los Ej. 348-352 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 1, 69 y 225, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 348 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,93 | 481,2 (M+H) |
| 349 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,86 | 467,2 (M+H) |
| 350 |  | (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,86 | 467,2 (M+H) |
| 351 |  | (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,86 | 467,2 (M+H) |

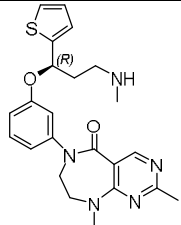
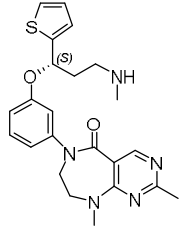
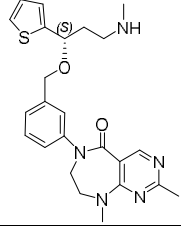
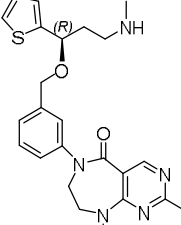
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 352 |  | (S)-2-amino-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,44 | 439,2 (M+H) |

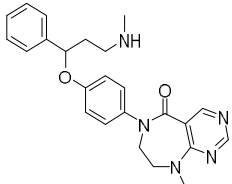
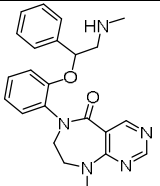
Los Ej. 353-356 se prepararon por una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 1, 142 y 148, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 353 |  | 2,9-dimetil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,70 | 446,2 (M+H) |
| 354 |  | 2-etil-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,90 | 460,3 (M+H) |
| 355 |  | 2,9-dimetil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,63 | 432,2 (M+H) |
| 356 |  | (R)-2-etil-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,87 | 460,2 (M+H) |

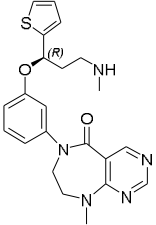
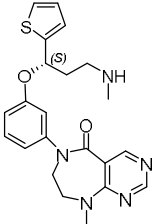
5 Los Ej. 357-360 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 1, 142 y 225, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 357 |  | (R)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(tiófen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,50 | 438,2 (M+H) |
| 358 |  | (S)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(tiófen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,50 | 438,2 (M+H) |
| 359 |  | (S)-2,9-dimetil-6-(3-((3-(tiófen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,59 | 452,2 (M+H) |
| 360 |  | (R)-2,9-dimetil-6-(3-((3-(tiófen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,59 | 452,2 (M+H) |

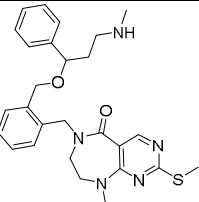
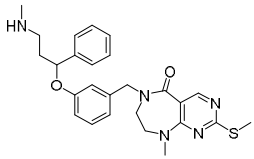
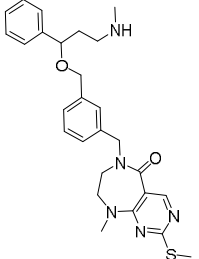
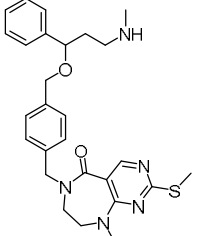
Los Ej. 361-362 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 1, 145 y 148 y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 361 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,41 | 418,3 (M+H) |
| 362 |  | 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletóxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,51 | 404,2 (M+H) |

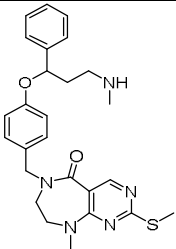
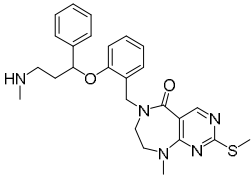
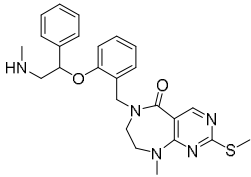
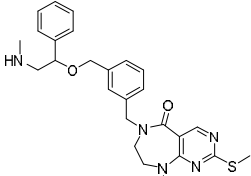
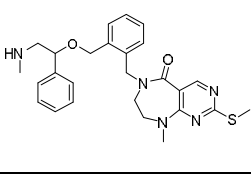
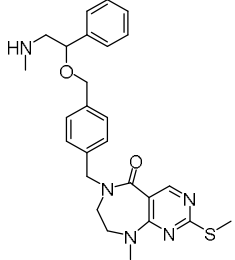
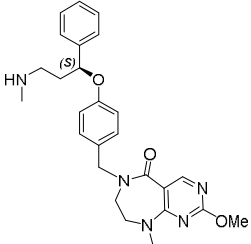
Los Ej. 363-364 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 1, 145 y 225, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 363 |  | (R)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,39 | 424,2 (M+H) |
| 364 |  | (S)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,40 | 424,2 (M+H) |

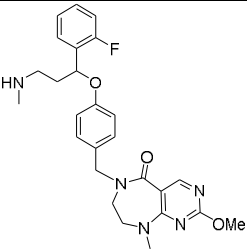
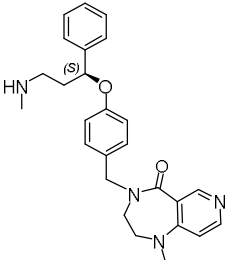
Los Ej. 365-377 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 62 y 148, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 365 |  | 9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)encil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,46 | 492,2 (M+H) |
| 366 |  | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)encil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,20 | 478,2 (M+H) |
| 367 |  | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)encil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,43 | 492,3 (M+H) |
| 368 |  | 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)encil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,38 | 492,3 (M+H) |

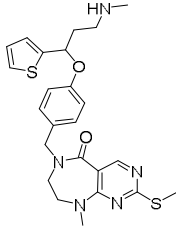
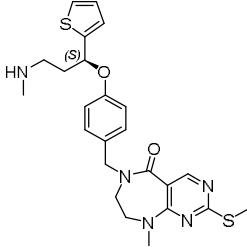
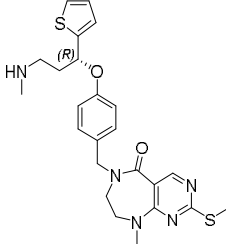
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 369 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,12 | 478,2 (M+H) |
| 370 |  | 9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,55 | 478,2 (M+H) |
| 371 |  | 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,54 | 464,2 (M+H) |
| 372 |  | 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,35 | 478,2 (M+H) |
| 373 |  | 9-metil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,44 | 478,2 (M+H) |
| 374 |  | 9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,27 | 478,2 (M+H) |
| 375 |  | (S)-2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,78 | 462,3 (M+H) |

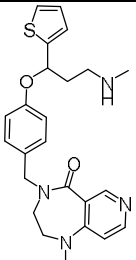
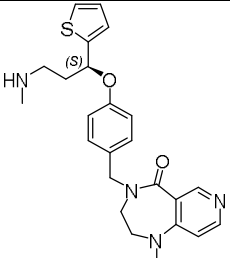
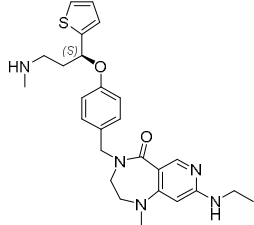
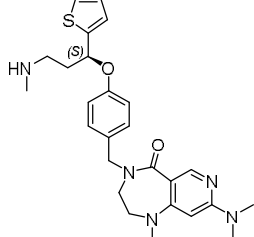
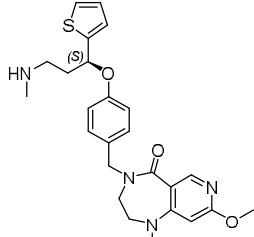
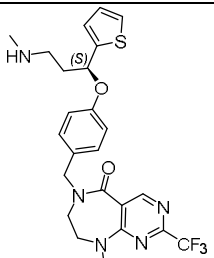
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 376 |  | 6-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,77 | 480,2 (M+H) |
| 377 |  | (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,54 | 431,3 (M+H) |

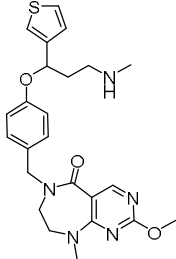
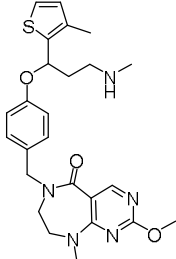
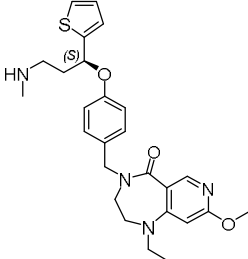
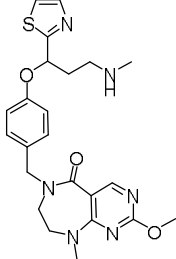
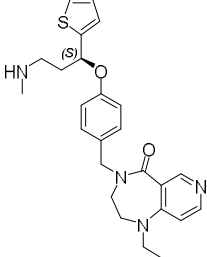
Los Ej. 378-403 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 62 y 225, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 378 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,04 | 484,2 (M+H) |
| 379 |  | (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,03 | 484,2 (M+H) |
| 380 |  | (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,01 | 484,1 (M+H) |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|----------------|
| 381 |  | 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,43 | 437,1 (M+H) |
| 382 |  | (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,42 | 437,2 (M+H) |
| 383 |  | (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,79 | 480,2 (M+H) |
| 384 |  | (S)-8-(dimetilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,72 | 480,2 (M+H) |
| 385 |  | (S)-8-metoxi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,54 | 467,2 (M+H) |
| 386 |  | (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 6,04 | 506,1 (M+H) |

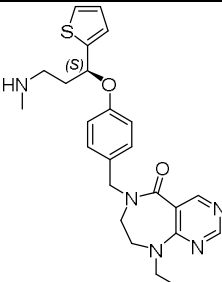
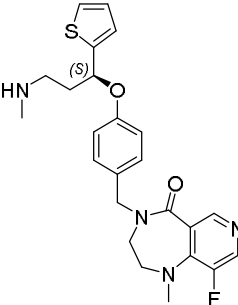
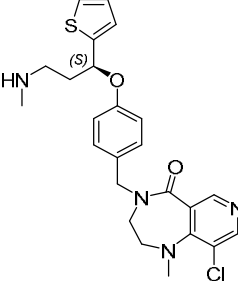
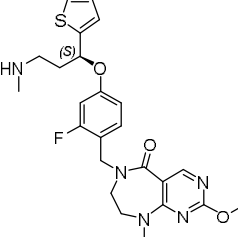
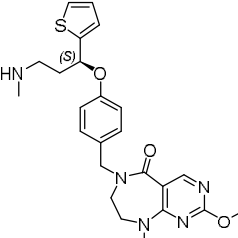
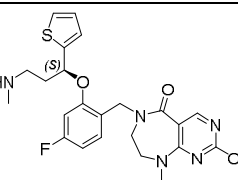
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 387 |  | 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,66 | 468,1 (M+H) |
| 388 |  | 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(3-metiltiofen-2-il)propoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,78 | 482,3 (M+H) |
| 389 |  | (S)-1-etil-8-metoxi-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,68 | 481,3 (M+H) |
| 390 |  | 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiazol-2-il)propoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,36 | 469,2 (M+H) |
| 391 |  | (S)-1-etil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,58 | 451,2 (M+H) |

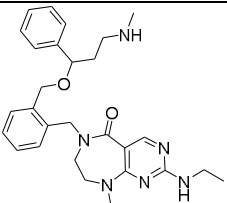
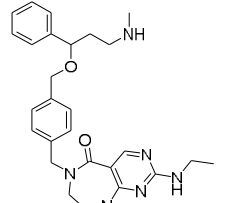
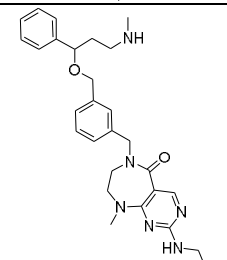
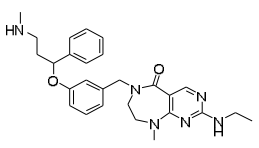
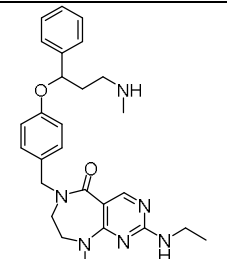
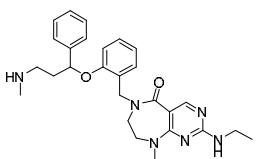
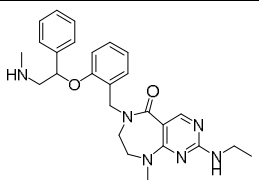
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|------------|--|---------------|-----------|-------------|
| 392 | | 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(5-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,89 | 482,2 (M+H) |
| 393 | | (S)-2-metoxi-9-metil-6-(3-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,83 | 482,2 (M+H) |
| 394 | | (S)-6-(3-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,71 | 486,2 (M+H) |
| 395 | | (S)-9-etil-2-metoxi-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,81 | 482,2 (M+H) |
| 396 | | 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(4-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,86 | 482,2 (M+H) |
| 397 | | (S)-2-metoxi-9-metil-6-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,77 | 482,2 (M+H) |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 398 |  | (S)-9-etil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,56 | 452,2 (M+H) |
| 399 |  | (S)-9-fluoro-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,50 | 455,1 (M+H) |
| 400 |  | (S)-9-cloro-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,70 | 471,1 (M+H) |
| 401 |  | (S)-6-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,75 | 486,2 (M+H) |
| 402 |  | (S)-2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,59 | 468,2 (M+H) |
| 403 |  | (S)-6-(4-fluoro-2-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,03 | 468,2 (M+H) |

Los Ej. 404-412 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 62, 69 y 148 y usando materiales de partida adecuados:

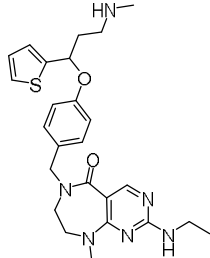
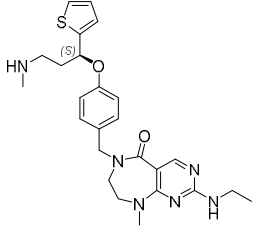
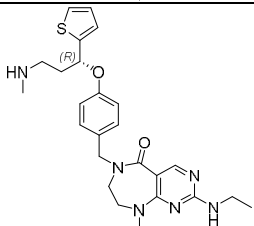
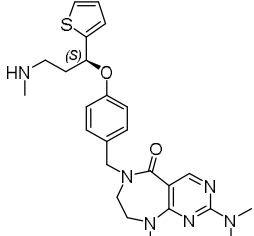
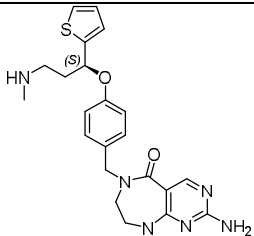
| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 404 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,15 | 489,4 (M+H) |
| 405 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,16 | 489,3 (M+H) |
| 406 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,15 | 489,3 (M+H) |
| 407 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,91 | 475,3 (M+H) |
| 408 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,94 | 475,3 (M+H) |
| 409 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,17 | 475,3 (M+H) |
| 410 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,10 | 461,3 (M+H) |

ES 2 789 676 T3

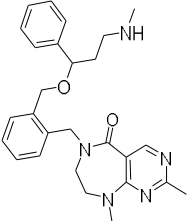
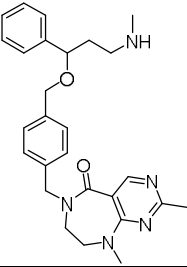
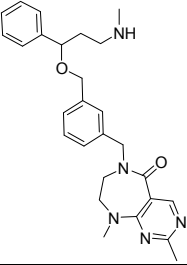
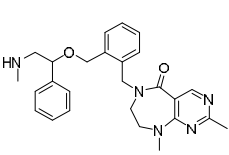
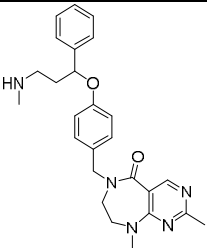
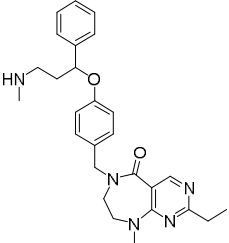
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|------------|---|---------------|-----------|-------------|
| 411 | | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,05 | 475,3 (M+H) |
| 412 | | 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,05 | 475,3 (M+H) |
| 413 | | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 5,03 | 475,3 (M+H) |
| 414 | | (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,94 | 475,3 (M+H) |
| 415 | | (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,93 | 475,3 (M+H) |

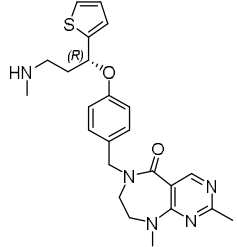
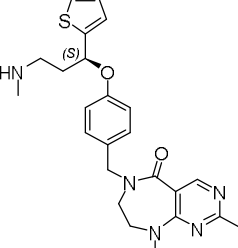
Los Ej. 416-420 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 62, 69 y 225, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 416 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,86 | 481,2 (M+H) |
| 417 |  | (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,85 | 481,3 (M+H) |
| 418 |  | (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,89 | 481,2 (M+H) |
| 419 |  | (S)-2-(dimetilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,75 | 481,2 (M+H) |
| 420 |  | (S)-2-amino-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,45 | 453,2 (M+H) |

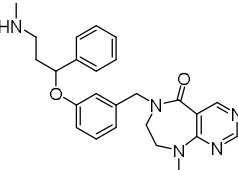
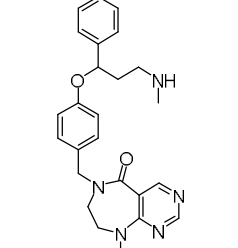
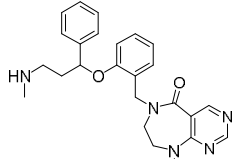
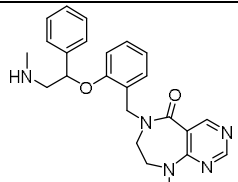
Los Ej. 421-426 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 62, 142 y 148, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM (M+H) |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 421 |  | 2,9-dimetil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,87 | 460,3 (M+H) |
| 422 |  | 2,9-dimetil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,85 | 460,3 (M+H) |
| 423 |  | 2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,85 | 460,3 (M+H) |
| 424 |  | 2,9-dimetil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,71 | 446,2 (M+H) |
| 425 |  | 2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,61 | 446,3 (M+H) |
| 426 |  | 2-etil-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,79 | 460,3 (M+H) |

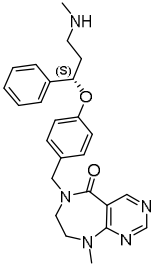
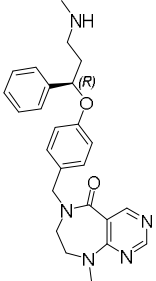
Los Ej. 429-430 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en Ej. 62, 142 y 225, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 427 |  | (R)-2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,52 | 452,2 (M+H) |
| 428 |  | (S)-2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,50 | 452,2 (M+H) |

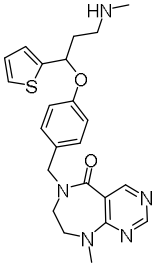
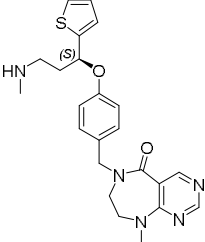
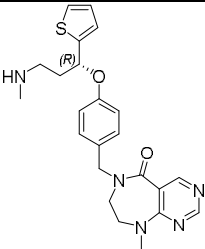
Los Ej. 429-434 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 62, 145 y 148, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 429 |  | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,46 | 432,3 (M+H) |
| 430 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,50 | 432,2 (M+H) |
| 431 |  | 9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,75 | 432,3 (M+H) |
| 432 |  | 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,63 | 418,2 (M+H) |

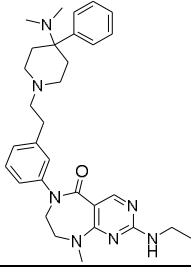
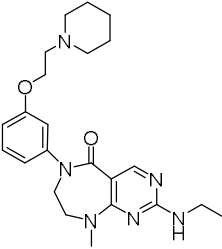
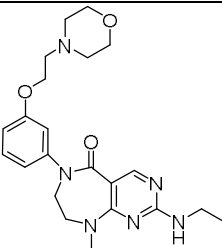
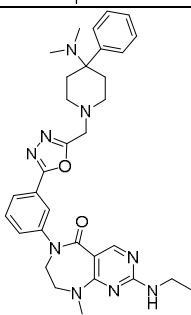
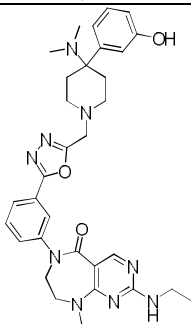
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 433 |  | (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,54 | 432,2 (M+H) |
| 434 |  | (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,52 | 432,2 (M+H) |

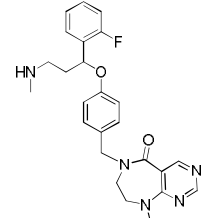
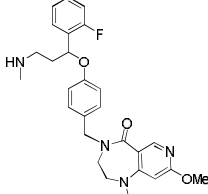
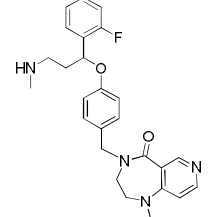
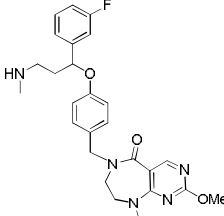
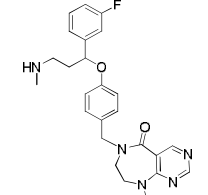
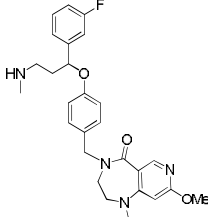
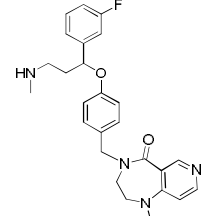
Los Ej. 435-437 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 62, 145 y 225, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|--|---------------|-----------|-------------|
| 435 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,42 | 438,2 (M+H) |
| 436 |  | (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,39 | 438,1 (M+H) |
| 437 |  | (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,43 | 438,2 (M+H) |

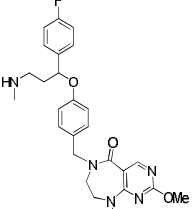
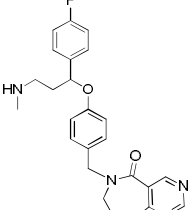
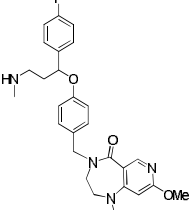
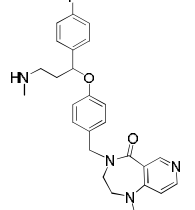
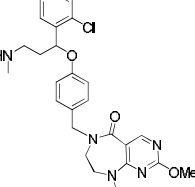
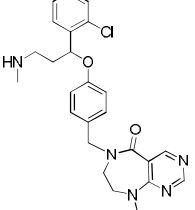
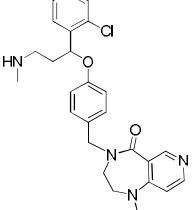
Los Ej. 438-442 se prepararon por el procedimiento descrito en el Ej. 275 usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | Procedimiento | Ret (min) | EM |
|-----|---|---|---------------|-----------|-------------|
| 438 |  | 6-(3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)etil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,28 | 528,3 (M+H) |
| 439 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,44 | 425,3 (M+H) |
| 440 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(morfolinoetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,25 | 427,2 (M+H) |
| 441 |  | 6-(3-(5-((4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,59 | 582,3 (M+H) |
| 442 |  | 6-(3-(5-((4-(dimetilamino)-4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | A | 4,42 | 598,3 (M+H) |

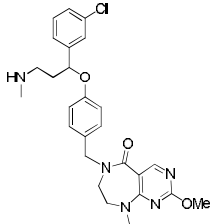
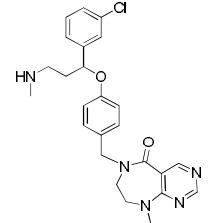
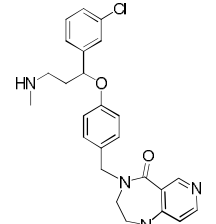
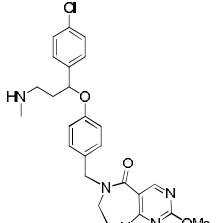
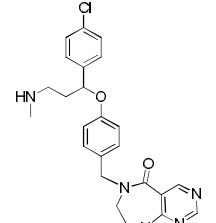
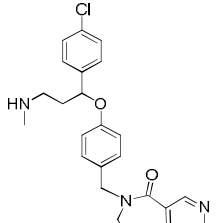
Los Ej. 443-463 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 62 y 148, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | EM (M+H) |
|-----|---|--|----------|
| 443 |  | 6-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 450,2 |
| 444 |  | 4-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-8-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 479,2 |
| 445 |  | 4-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 449,2 |
| 446 |  | 6-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 480,2 |
| 447 |  | 6-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 450,2 |
| 448 |  | 4-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-8-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 479,2 |
| 449 |  | 4-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 449,2 |

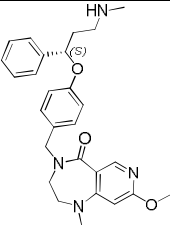
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | EM (M+H) |
|-----|---|--|----------|
| 450 |  | 6-(4-(1-(4-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 480,2 |
| 451 |  | 6-(4-(1-(4-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 450,2 |
| 452 |  | 4-(4-(1-(4-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-8-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 479,2 |
| 453 |  | 4-(4-(1-(4-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 449,2 |
| 454 |  | 6-(4-(1-(2-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 497,2 |
| 455 |  | 6-(4-(1-(2-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 467,2 |
| 456 |  | 4-(4-(1-(2-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 466,2 |

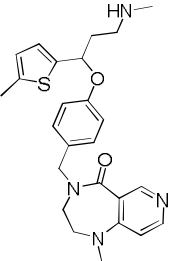
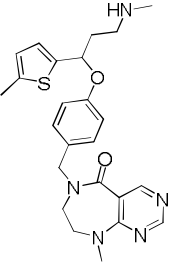
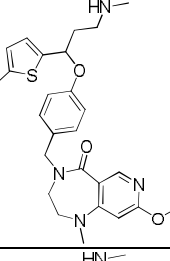
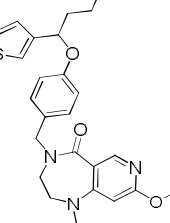
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | EM (M+H) |
|-----|---|---|----------|
| 457 |  | 6-(4-(1-(3-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 497,2 |
| 458 |  | 6-(4-(1-(3-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 467,2 |
| 459 |  | 4-(4-(1-(3-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 466,2 |
| 460 |  | 6-(4-(1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 497,2 |
| 461 |  | 6-(4-(1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 467,2 |
| 462 |  | 4-(4-(1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)encil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 466,2 |

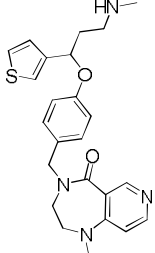
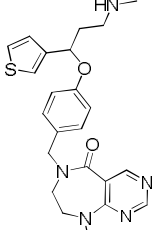
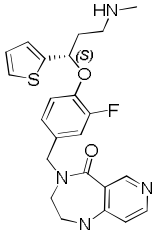
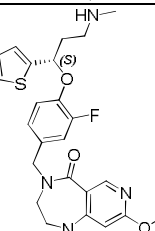
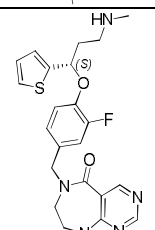
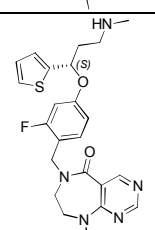
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | EM (M+H) |
|-----|---|---|----------|
| 463 |  | (S)-8-metoxi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 461,2 |

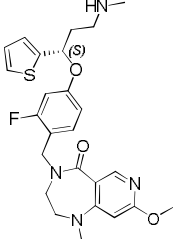
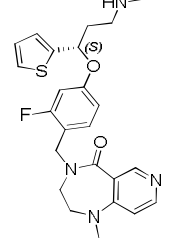
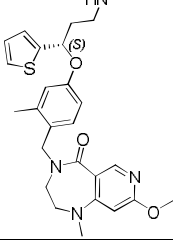
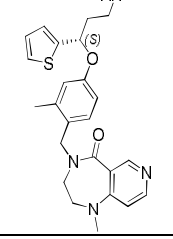
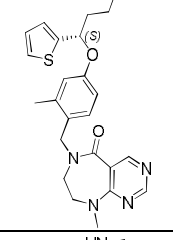
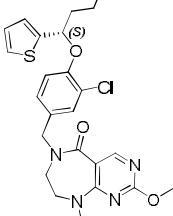
Los Ej. 464-488 se prepararon mediante una secuencia de reacciones de acuerdo con los procedimientos descritos en los Ej. 62 y 225, y usando materiales de partida adecuados:

| EJ. | Estructura | Nombre químico | EM (M+H) |
|-----|---|--|----------|
| 464 |  | 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(5-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 451,2 |
| 465 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(5-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 452,2 |
| 466 |  | 8-metoxi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(5-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 481,2 |
| 467 |  | 8-metoxi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 467,2 |

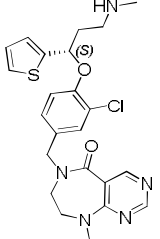
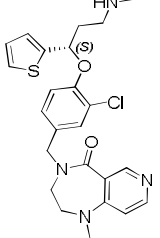
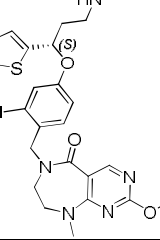
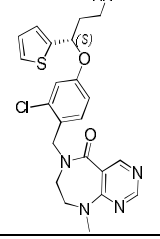
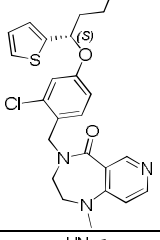
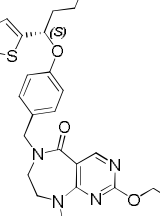
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | EM (M+H) |
|-----|---|---|----------|
| 468 |  | 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 437,2 |
| 469 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 438,2 |
| 470 |  | (S)-4-(3-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 455,2 |
| 471 |  | (S)-4-(3-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-8-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 485,2 |
| 472 |  | (S)-6-(3-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 456,2 |
| 473 |  | (S)-6-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 456,2 |

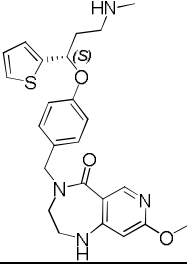
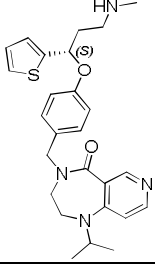
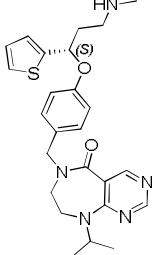
(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | EM (M+H) |
|-----|---|--|----------|
| 474 |  | (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-8-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 485,2 |
| 475 |  | (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 455,2 |
| 476 |  | (S)-8-metoxi-1-metil-4-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 481,2 |
| 477 |  | (S)-1-metil-4-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 451,2 |
| 478 |  | (S)-9-metil-6-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 452,2 |
| 479 |  | (S)-6-(3-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 503,2 |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | EM (M+H) |
|-----|---|--|----------|
| 480 |  | (S)-6-(3-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 473,2 |
| 481 |  | (S)-4-(3-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 472,2 |
| 482 |  | (S)-6-(2-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 503,2 |
| 483 |  | (S)-6-(2-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 473,2 |
| 484 |  | (S)-4-(2-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 472,2 |
| 485 |  | (S)-2-etoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 482,2 |

(continuación)

| EJ. | Estructura | Nombre químico | EM (M+H) |
|-----|--|---|----------|
| 486 |  | (S)-8-metoxi-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 453,2 |
| 487 |  | (S)-1-isopropil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | 465,2 |
| 488 |  | (S)-9-isopropil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | 466,2 |

Ejemplos de actividad biológica

Ensayo de unión a la subunidad $\alpha 2\delta$ -1 humana de los canales de calcio Cav2.2.

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

- 5 Se midió la NSB (unión no específica) añadiendo pregabalina 10 μ M. Después de 60 min de incubación a 27 °C, se hizo finalizar la reacción de unión filtrando a través de Multiscreen GF/C (Millipore) preempapado en polietilenimina al 0,5 % en una estación con colector de vacío (*Vacuum Manifold Station*), seguido de 3 lavados con tampón de filtración enfriado en hielo que contenía Tris-HCl 50 mM, pH 7,4.

- 10 Las placas de filtro se secaron a 60 °C durante 1 hora y se añadieron 30 μ L de cóctel de centelleo a cada pocillo antes de la lectura de la radiactividad.

Las lecturas se llevaron a cabo en un contador radiactivo Trilux 1450 Microbeta (Perkin Elmer).

Ensayo de unión al transportador de norepinefrina (NET) humano.

- 15 Se incubaron membranas humanas enriquecidas en el **transportador de norepinefrina (NET)** (5 μ g) 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.

La NSB (unión no específica) se midió añadiendo 1 μ M. Después de 60 min de incubación a 4 °C, se hizo finalizar la reacción de unión filtrando a través de Multiscreen GF/C (Millipore) preempapado en polietilenimina al 0,5 % en una estación con colector de vacío (*Vacuum Manifold Station*), seguido de 3 lavados con tampón de filtración enfriado en hielo que contenía Tris-HCl 50 mM, 0,9 % de NaCl, pH 7,4.

- 20 Las placas de filtro se secaron a 60 °C durante 1 hora y se añadieron 30 μ L de cóctel de centelleo a cada pocillo antes de la lectura de la radiactividad.

Las lecturas se llevaron a cabo en un contador radiactivo Trilux 1450 Microbeta (Perkin Elmer).

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

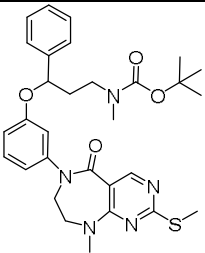
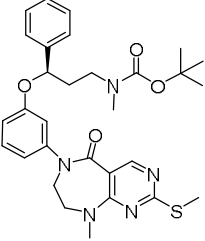
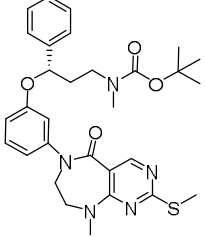
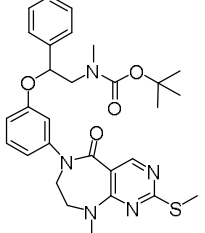
- + Ki- $\alpha 2\delta$ -1 \geq 3000 nM
- ++ 500 nM < Ki- $\alpha 2\delta$ -1 <3000 nM
- +++ 100 nM < Ki- $\alpha 2\delta$ -1 <500 nM
- 5 +++++ Ki- $\alpha 2\delta$ -1 <100 nM

Para los compuestos duales y respecto al receptor NET, se ha adoptado la siguiente escala para representar la unión expresada como Ki:

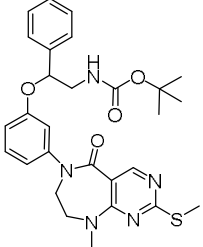
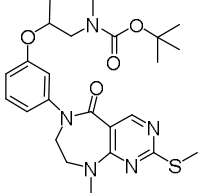
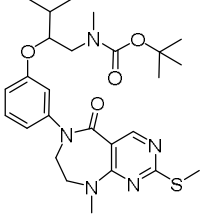
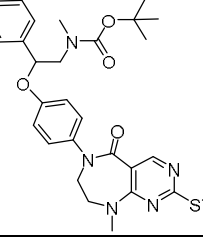
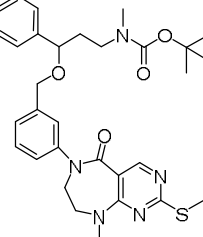
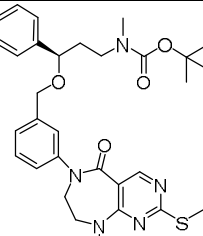
- + Ki-NET \geq 1000 nM
- ++ 500 nM < Ki-NET <1000 nM
- 10 ++++ 100 nM < Ki-NET <500 nM
- ++++ Ki-NET <100 nM

Los resultados de la unión al receptor $\alpha 2\delta$ -1 se muestran en la Tabla 1:

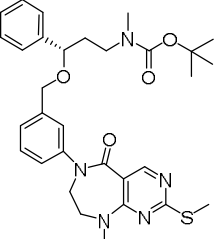
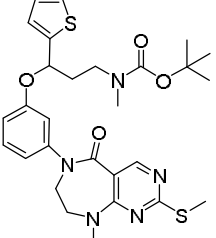
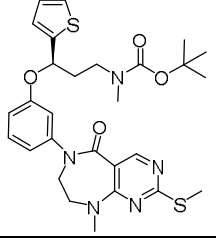
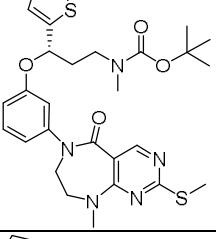
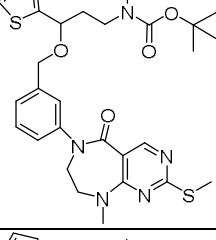
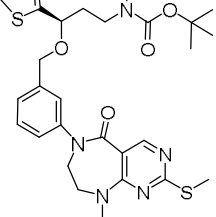
Tabla 1

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 1 |  | metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 2 |  | (<i>R</i>)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 3 |  | (<i>S</i>)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 4 |  | metil(2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |

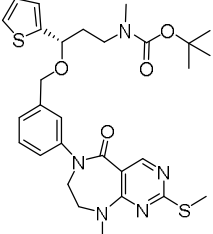
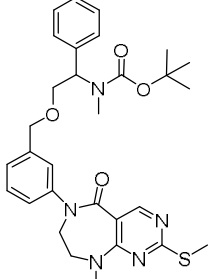
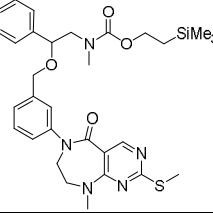
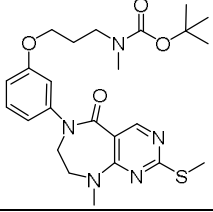
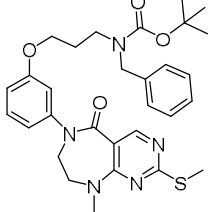
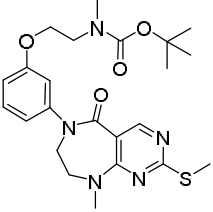
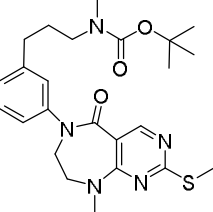
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 5 |  | (2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 6 |  | metil(2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 7 |  | metil(3-metil-2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)butil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 8 |  | metil(2-(4-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 9 |  | metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 10 |  | <i>(R)</i> -metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |

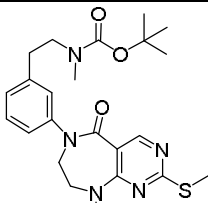
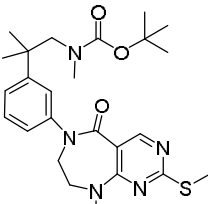
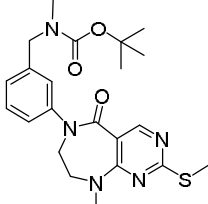
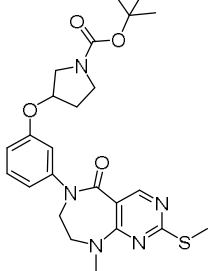
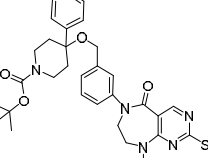
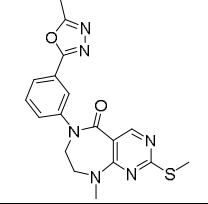
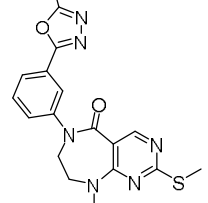
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 11 |  | (S)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 12 |  | metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 13 |  | (R)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 14 |  | (S)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 15 |  | metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 16 |  | (R)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 17 |  | (S)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 18 |  | metil(2-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-1-feniletil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 19 |  | metil(2-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-1-feniletil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | + |
| 20 |  | metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 21 |  | bencil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 22 |  | metil(2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)etil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 23 |  | metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |

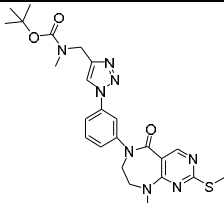
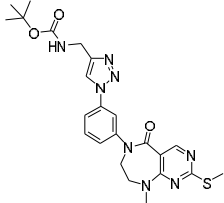
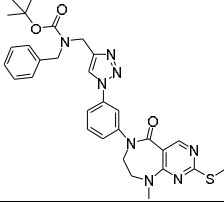
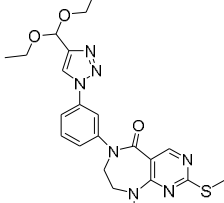
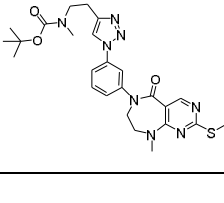
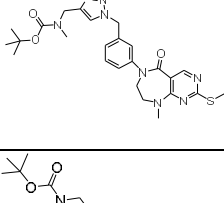
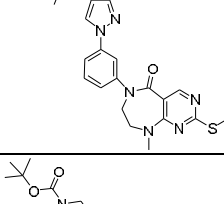
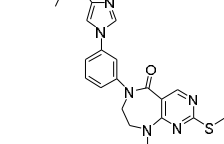
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 24 |  | metil(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 25 |  | metil(2-metil-2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 26 |  | metil(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 27 |  | 3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)pirrolidino-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 28 |  | 4-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-4-fenilpiperidino-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 29 |  | 9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 30 |  | 9-etil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |

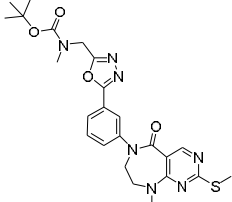
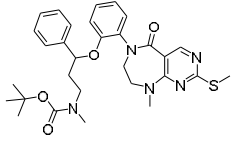
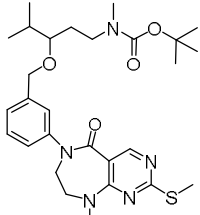
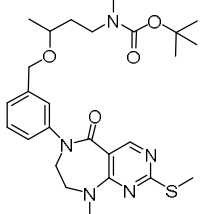
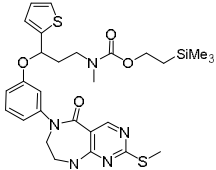
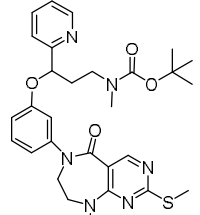
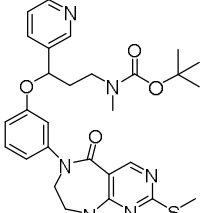
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|------------|---|----------------------------|
| 31 | | 9-metil-6-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 32 | | 6-(3-metoxifenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 33 | | 3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzocitrilo | + |
| 34 | | 6-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 35 | | 6-(3-bromofenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 36 | | 6-(3-(2-hidroxietil)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 37 | | 6-(4-metoxifenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 38 | | 6-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |

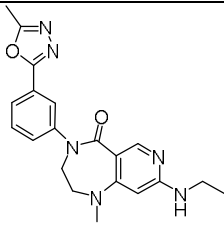
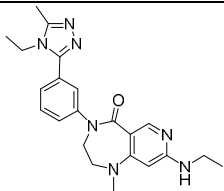
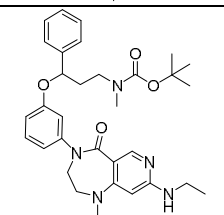
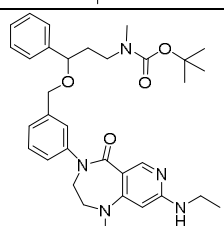
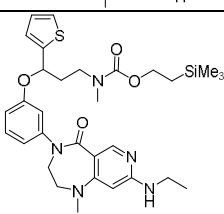
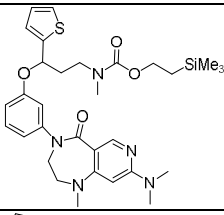
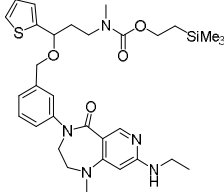
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 39 |  | metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 40 |  | ((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 41 |  | bencil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 42 |  | 6-(3-(4-(dietoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 43 |  | metil(2-(1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 44 |  | metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 45 |  | metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 46 |  | metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-imidazol-4-il)metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 47 |  | metil((5-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 48 |  | metil(3-(2-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 49 |  | metil(4-metil-3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)pentil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 50 |  | metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)butil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 51 |  | metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | + |
| 52 |  | metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 53 |  | metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-3-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 54 |  | 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 55 |  | 4-(3-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(etilamino)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 56 |  | (3-(3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 57 |  | (3-((3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 58 |  | (3-(3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | + |
| 59 |  | (3-(3-(8-(dimetilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | + |
| 60 |  | (3-((3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | + |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|------------|--|----------------------------|
| 61 | | (2-fluoroetil)(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 62 | | metil(2-(3-((9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de <i>terc</i> -butilo; | + |
| 63 | | metil(2-(4-((9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 64 | | metil(4-((9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)bencil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 65 | | (R)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 66 | | N-etil-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-2-amina | ++ |
| 67 | | N-etil-6-(3-metoxibencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-2-amina | + |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|------------|--|----------------------------|
| 68 | | <i>N</i> -etil-6-(4-metoxibencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-2-amina | + |
| 69 | | (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 70 | | (<i>R</i>)-3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 71 | | (<i>S</i>)-3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 72 | | (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 73 | | (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 74 | | (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|------------|---|----------------------------|
| 75 | | (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-metilbutil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 76 | | (2-(4-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 77 | | (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 78 | | (<i>R</i>)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 79 | | (<i>S</i>)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 80 | | (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 81 | | (<i>R</i>)-(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |

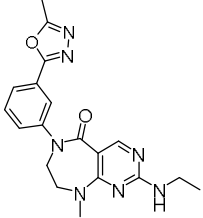
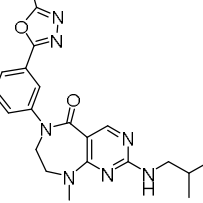
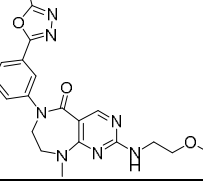
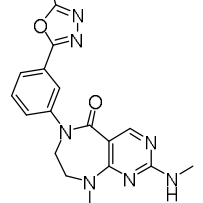
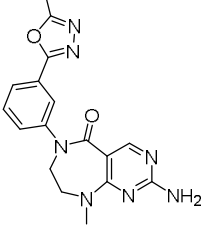
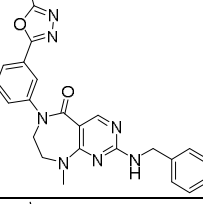
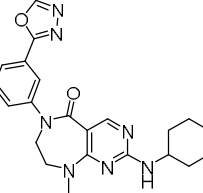
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|------------|---|----------------------------|
| 82 | | (S)-3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 83 | | 3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 84 | | (R)-3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 85 | | (S)-3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 86 | | 2-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-1-feniletil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 87 | | 2-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | + |
| 88 | | 3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |

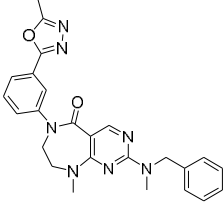
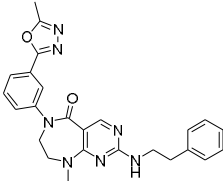
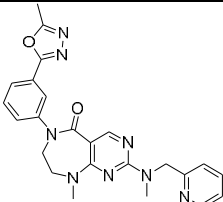
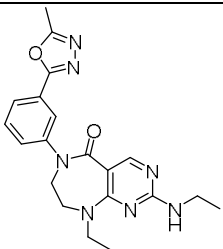
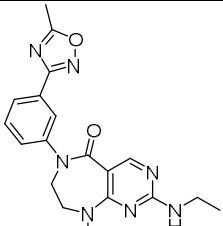
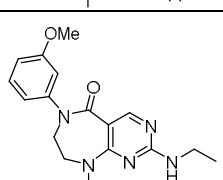
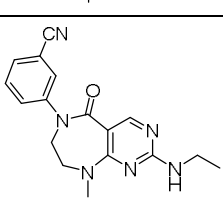
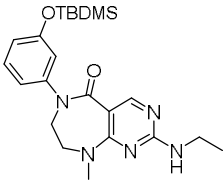
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|------------|---|----------------------------|
| 89 | | bencil(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 90 | | (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)etil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 91 | | (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 92 | | (3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 93 | | (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-2-metilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 94 | | (3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 95 | | 3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)pirrolidino-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 96 | | 4-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-4-fenilpiperidino-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo | + |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 97 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++++ |
| 98 |  | 2-(isobutilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 99 |  | 2-((2-metoxietil)amino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 100 |  | 9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 101 |  | 2-amino-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 102 |  | 2-(bencilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 103 |  | 2-(ciclohexilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |

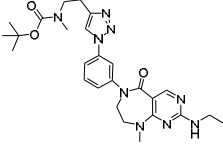
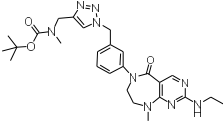
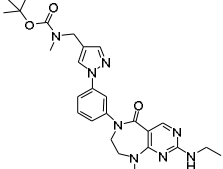
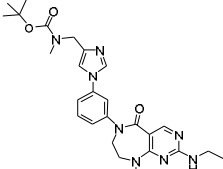
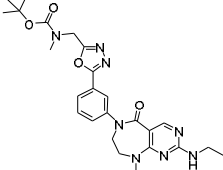
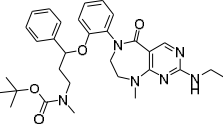
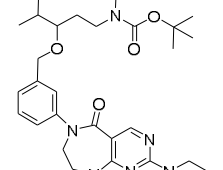
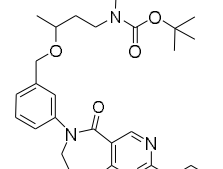
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 104 |  | 2-(benzil(metil)amino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 105 |  | 9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(fenetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 106 |  | 9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 107 |  | 9-etil-2-(etilamino)-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 108 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 109 |  | 2-(etilamino)-6-(3-metoxifenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 110 |  | 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzonitrilo | + |
| 111 |  | 6-(3-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|------------|--|----------------------------|
| 112 | | 6-(3-bromofenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 113 | | 2-(etilamino)-6-(3-(2-hidroxi-etil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 114 | | 2-(etilamino)-6-(4-metoxifenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 115 | | 6-(4-((terc-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 116 | | ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 117 | | ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 118 | | bencil((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 119 | | 6-(3-(4-(dietoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |

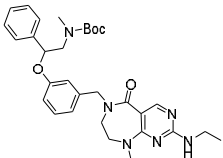
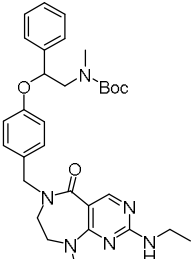
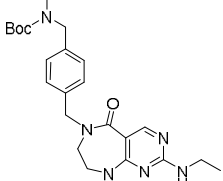
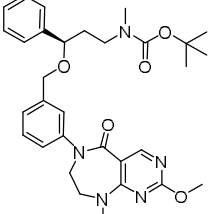
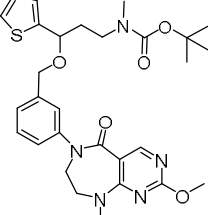
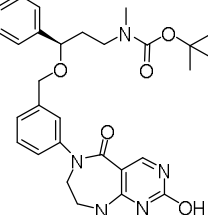
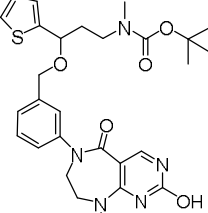
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α 2 δ -1 |
|-----|---|---|-------------------------------|
| 120 |  | (2-(1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 121 |  | ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 122 |  | ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 123 |  | ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-imidazol-4-il)metil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 124 |  | ((5-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 125 |  | (3-(2-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 126 |  | (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-4-metilpentil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 127 |  | (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)butil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |

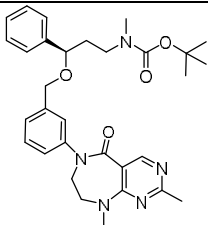
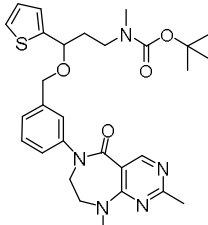
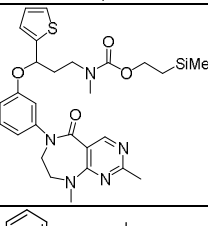
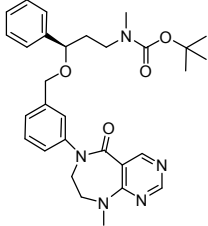
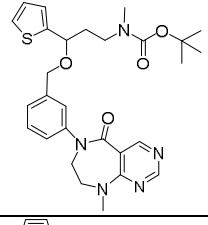
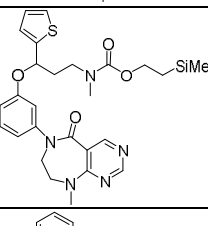
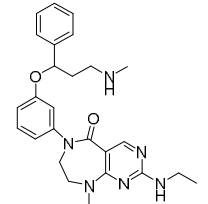
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|------------|--|----------------------------|
| 128 | | (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 129 | | (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-3-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 130 | | (<i>R</i>)-(3-((3-(2-amino-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 131 | | (<i>R</i>)-(3-((3-(2-(dimetilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 132 | | (<i>R</i>)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metilamino)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 133 | | (3-(3-(2-(dimetilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | + |
| 134 | | (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(2-fluoroetil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |

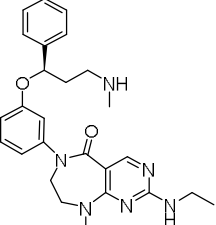
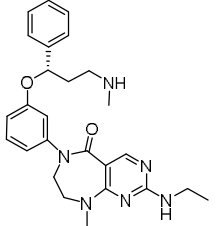
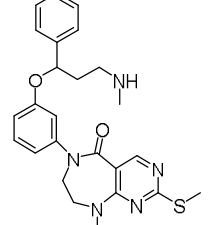
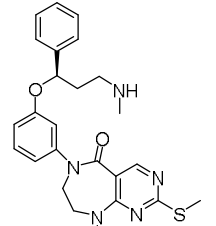
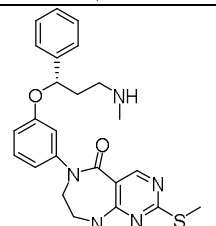
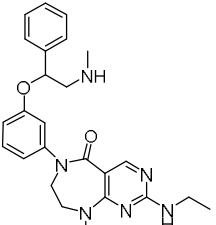
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α 2 δ -1 |
|-----|---|---|-------------------------------|
| 135 |  | (2-(3-((2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 136 |  | (2-(4-((2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 137 |  | (4-((2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)bencil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 138 |  | (R)-(3-((3-(2-metoxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 139 |  | (3-((3-(2-metoxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 140 |  | (R)-(3-((3-(2-hidroxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 141 |  | (3-((3-(2-hidroxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |

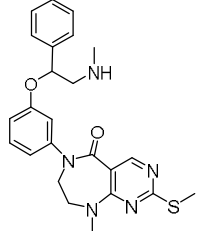
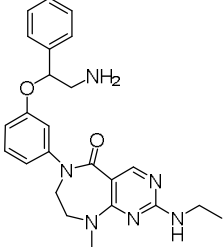
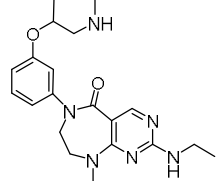
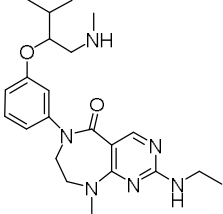
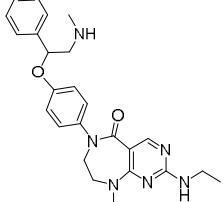
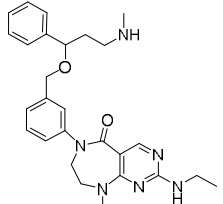
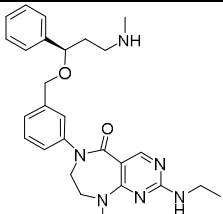
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 142 |  | (R)-3-((3-(2,9-dimetil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 143 |  | 3-((3-(2,9-dimetil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 144 |  | 3-((3-(2,9-dimetil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | + |
| 145 |  | (R)-metil(3-((3-(9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 146 |  | metil(3-((3-(9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)encil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 147 |  | metil(3-((3-(9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | + |
| 148 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |

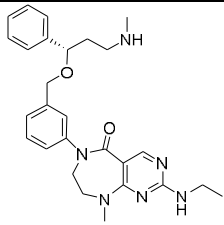
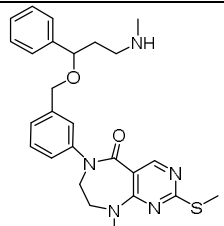
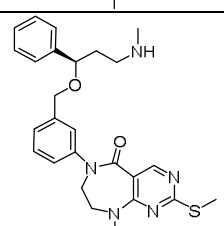
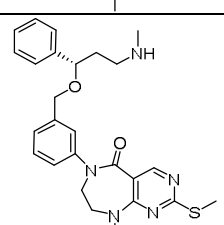
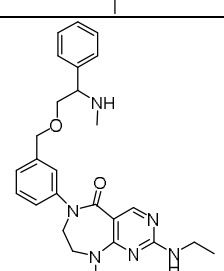
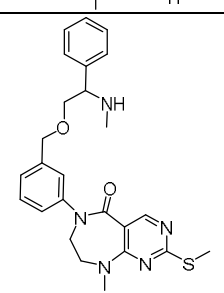
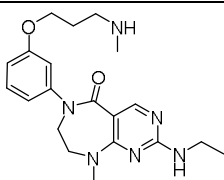
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 149 |  | (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 150 |  | (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 151 |  | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 152 |  | (R)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 153 |  | (S)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 154 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |

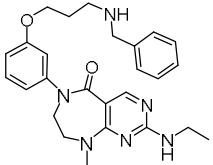
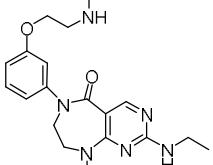
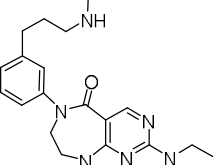
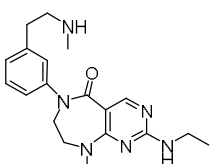
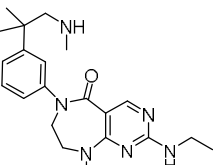
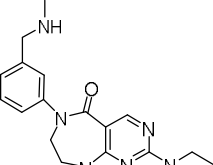
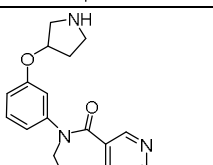
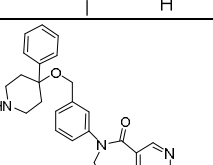
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 155 |  | 9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 156 |  | 6-(3-(2-(amino-1-feniletoksi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 157 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((1-(metilamino)propan-2-il)oxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 158 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-metil-1-(metilamino)butan-2-il)oxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 159 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 160 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 161 |  | (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |

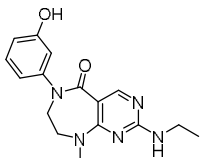
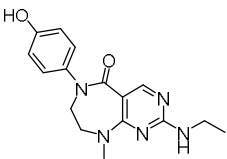
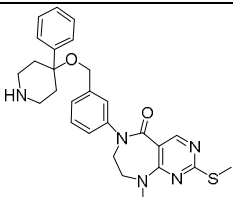
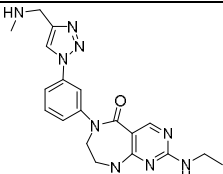
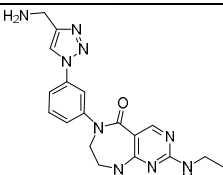
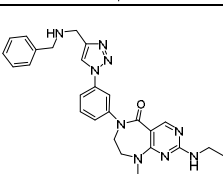
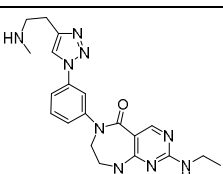
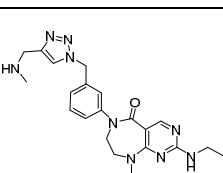
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 162 |  | (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 163 |  | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 164 |  | (R)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 165 |  | (S)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 166 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-2-feniletoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 167 |  | 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-2-feniletoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 168 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |

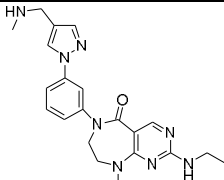
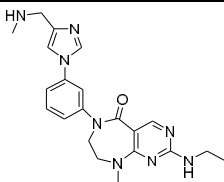
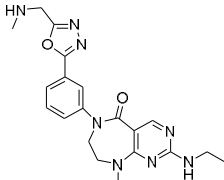
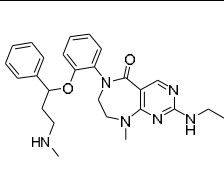
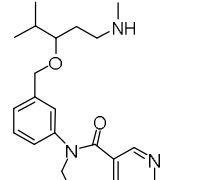
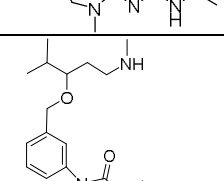
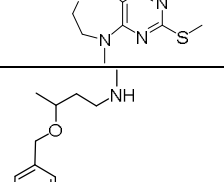
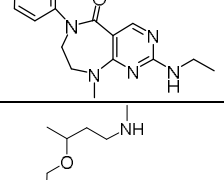
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 169 |  | 6-(3-(3-(benzilamino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 170 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)etoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 171 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)propil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 172 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)etil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 173 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-metil-1-(metilamino)propan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 174 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((metilamino)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 175 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(pirrolidin-3-iloxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 176 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |

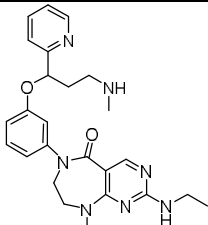
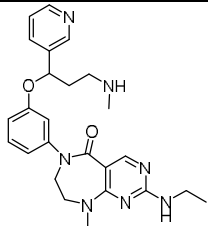
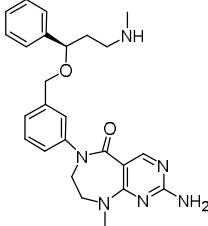
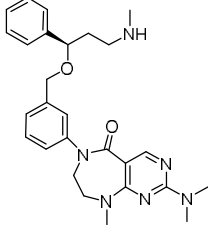
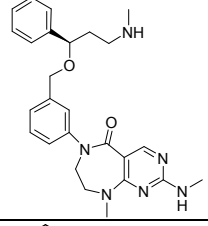
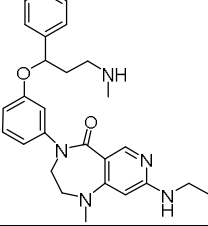
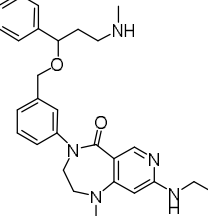
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 177 |  | 2-(etilamino)-6-(3-hidroxifenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 178 |  | 2-(etilamino)-6-(4-hidroxifenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 179 |  | 9-metil-2-(metiltio)-6-(3-(((4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 180 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 181 |  | 6-(3-(4-(aminometil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 182 |  | 6-(3-(4-((bencilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 183 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(2-(metilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 184 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |

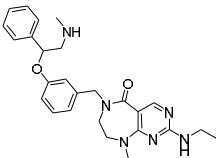
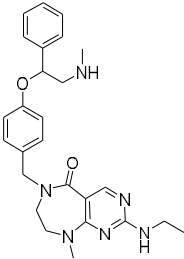
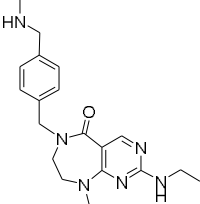
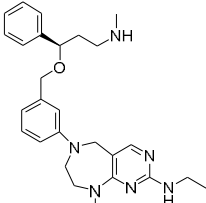
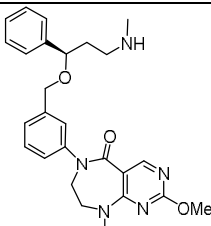
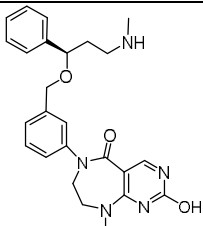
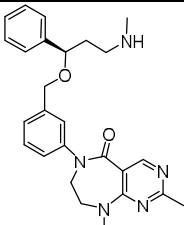
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 185 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metilamino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 186 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metilamino)metil)-1H-imidazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 187 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(5-((metilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 188 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 189 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((4-metil-1-(metilamino)pentan-3-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 190 |  | 9-metil-6-(3-(((4-metil-1-(metilamino)pentan-3-il)oxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 191 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((4-(metilamino)butan-2-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 192 |  | 9-metil-6-(3-(((4-(metilamino)butan-2-il)oxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 193 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(piridin-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 194 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(piridin-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 195 |  | (R)-2-(amino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 196 |  | (R)-2-(dimetilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 197 |  | (R)-9-metil-2-(metilamino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirrido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 198 |  | 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 199 |  | 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |

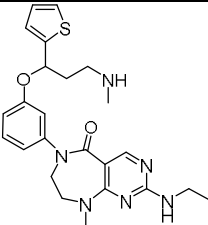
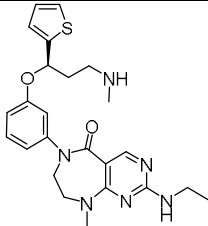
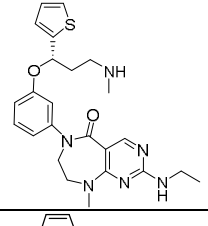
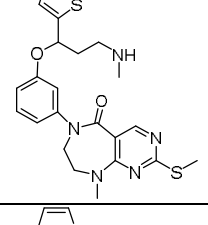
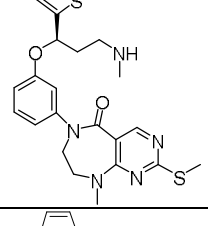
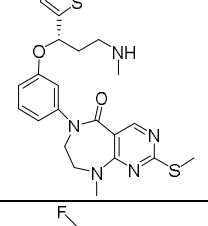
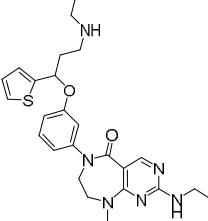
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 200 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletotoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 201 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(2-(metilamino)-1-feniletotoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 202 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((metilamino)metil)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 203 |  | (<i>R</i>)- <i>N</i> -etil-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-2-amina | ++ |
| 204 |  | (<i>R</i>)-2-(metoxi)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 205 |  | (<i>R</i>)-2-(hidroxi)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 206 |  | (<i>R</i>)-2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|------------|--|----------------------------|
| 207 | | (<i>R</i>)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 208 | | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 209 | | (<i>R</i>)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 210 | | (<i>S</i>)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 211 | | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 212 | | (<i>R</i>)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 213 | | (<i>R</i>)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |

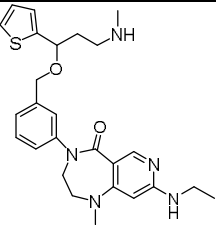
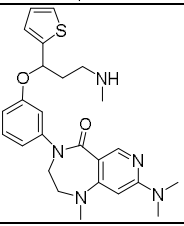
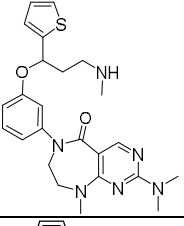
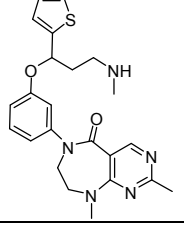
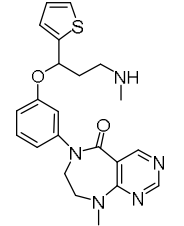
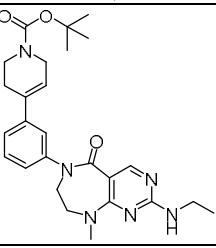
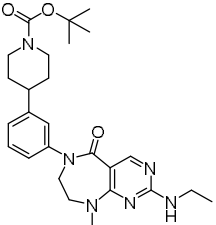
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 214 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 215 |  | (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 216 |  | (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 217 |  | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 218 |  | (R)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 219 |  | (S)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 220 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(3-(2-fluoroetilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |

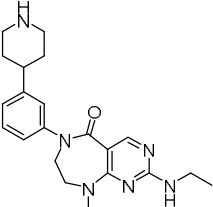
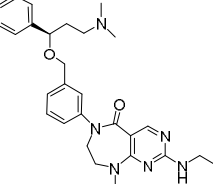
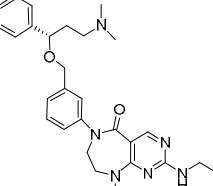
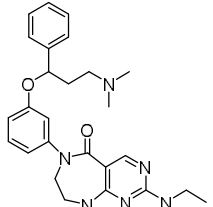
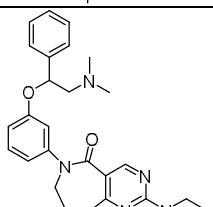
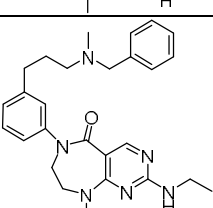
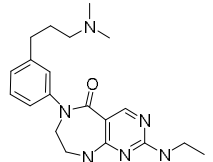
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|------------|--|----------------------------|
| 221 | | 2-metoxi-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 222 | | 2-hidroxi-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 223 | | 2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 224 | | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 225 | | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 226 | | 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 227 | | 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |

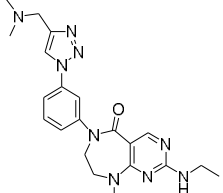
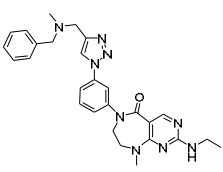
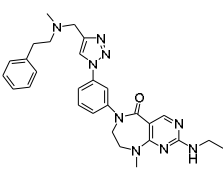
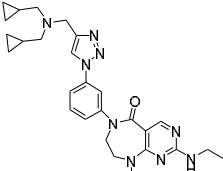
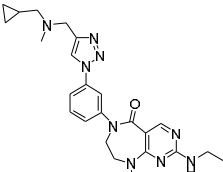
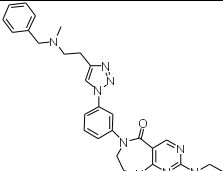
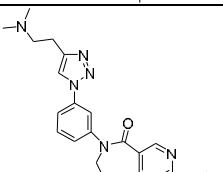
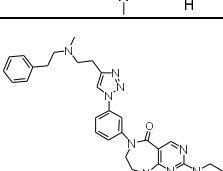
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 228 |  | 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 229 |  | 8-(dimetilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 230 |  | 2-(dimetilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 231 |  | 2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 232 |  | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 233 |  | 4-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-3,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 234 |  | 4-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)piperidino-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo | + |

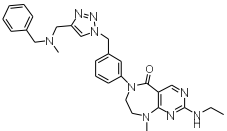
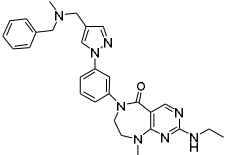
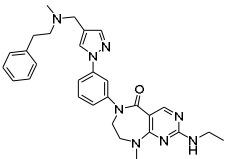
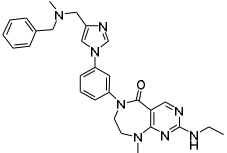
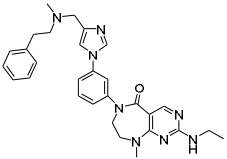
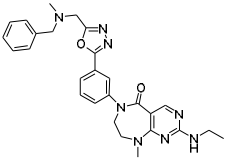
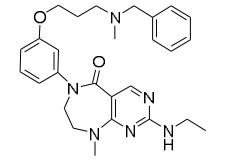
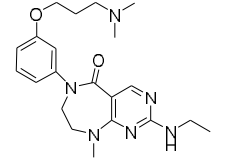
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 235 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(piperidin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 236 |  | (R)-6-(3-((3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 237 |  | (S)-6-(3-((3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 238 |  | 6-(3-(3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 239 |  | 6-(3-(2-(dimetilamino-1-feniletoksi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 240 |  | 6-(3-(3-(bencil(metil)amino)propil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 241 |  | 6-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |

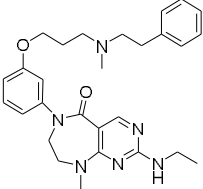
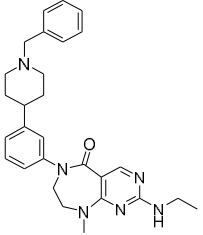
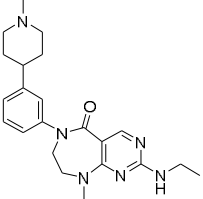
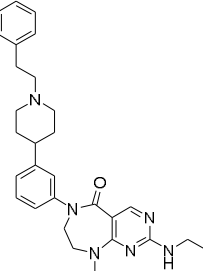
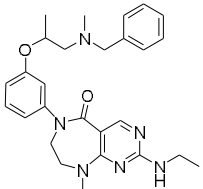
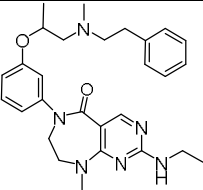
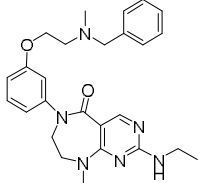
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 242 |  | 6-(3-(4-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 243 |  | 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 244 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenetil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 245 |  | 6-(3-(4-((bis(ciclopropilmetil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 246 |  | 6-(3-(4-(((ciclopropilmetil)(metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 247 |  | 6-(3-(4-(2-(bencil(metil)amino)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 248 |  | 6-(3-(4-(2-(dimetilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 249 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(2-(metil(fenetil)amino)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |

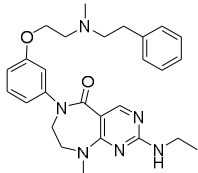
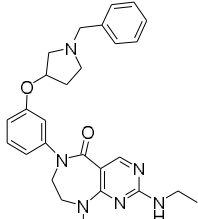
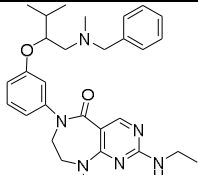
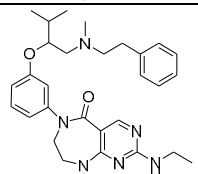
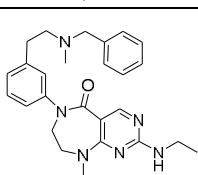
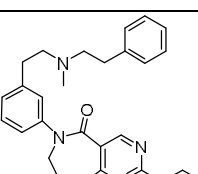
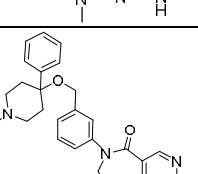
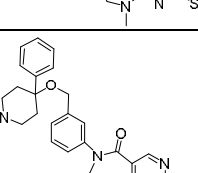
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 250 |  | 6-(3-((4-((bencil(metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 251 |  | 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 252 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenil)amino)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 253 |  | 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1H-imidazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 254 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenil)amino)metil)-1H-imidazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 255 |  | 6-(3-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 256 |  | 6-(3-(3-(bencil(metil)amino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 257 |  | 6-(3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |

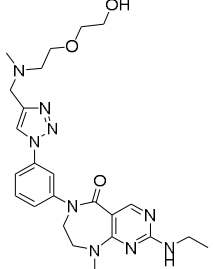
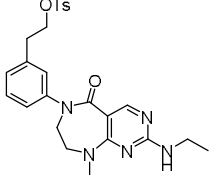
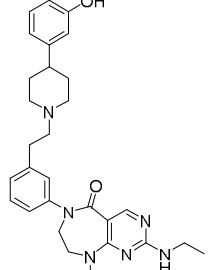
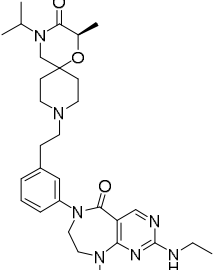
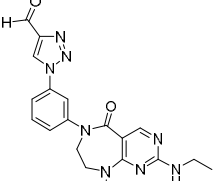
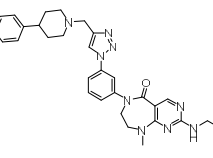
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 258 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metil(fenetil)amino)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 259 |  | 6-(3-(1-bencilpiperidin-4-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 260 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 261 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(1-fenetilpiperidin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 262 |  | 6-(3-((1-(bencil(metil)amino)propan-2-il)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 263 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((1-(metil(fenetil)amino)propan-2-il)oxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 264 |  | 6-(3-(2-(bencil(metil)amino)etoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |

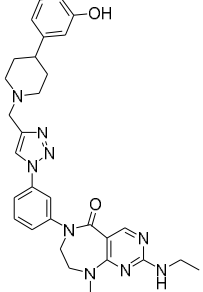
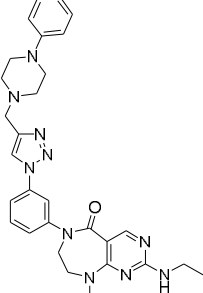
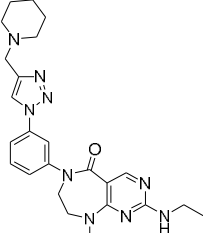
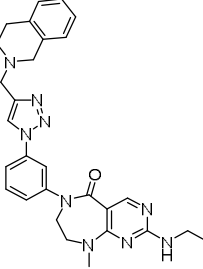
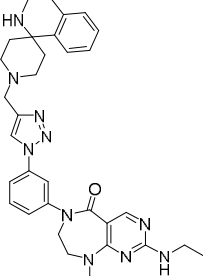
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 265 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metil(fenil)amino)etoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 266 |  | 6-(3-((1-bencilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 267 |  | 6-(3-((1-(bencil(metil)amino)-3-metilbutan-2-il)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 268 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-metil-1-(metil(fenil)amino)butan-2-il)oxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 269 |  | 6-(3-(2-(bencil(metil)amino)etil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 270 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metil(fenil)amino)etil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 271 |  | 9-metil-6-(3-(((1-metil-4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 272 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((1-metil-4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |

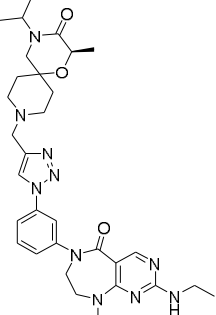
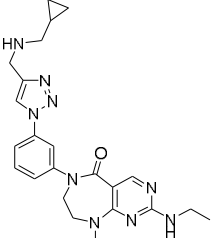
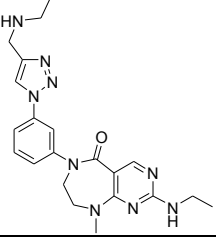
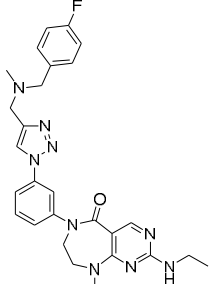
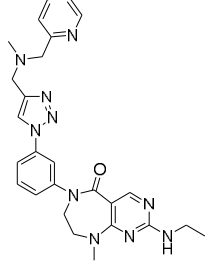
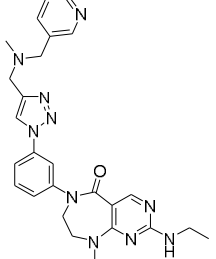
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α 2 δ -1 |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 273 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(4-((2-(2-hidroxiethoxy)etil)(metil)amino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 274 |  | 4-metilbencenosulfonato de 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-6-il)fenetilo | + |
| 275 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(2-(4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)etil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 276 |  | <i>(R)</i> -9-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-6-il)fenetil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona | +++ |
| 277 |  | (1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-carbaldehído | |
| 278 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-5-ona | ++ |

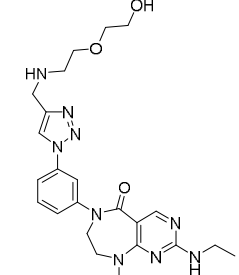
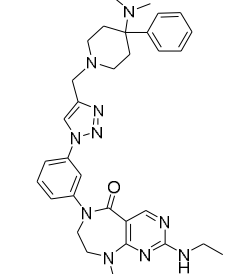
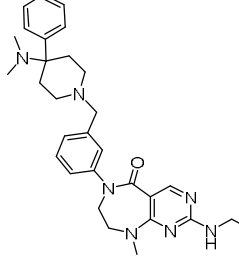
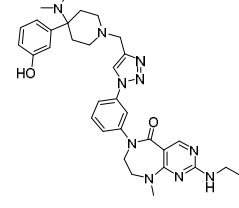
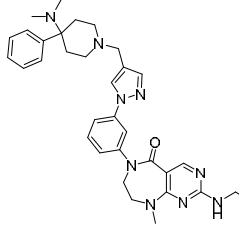
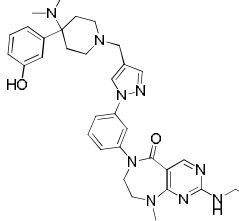
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 279 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(4-((3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 280 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 281 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(piperidin-1-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 282 |  | 6-(3-(4-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 283 |  | 6-(3-(4-((3,4-dihidro-2 <i>H</i> -espiro[isoquinolino-1,4'-piperidin]-1'-il)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |

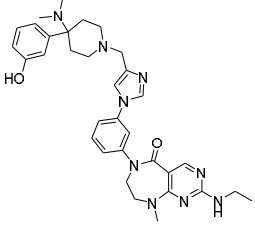
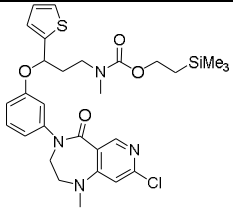
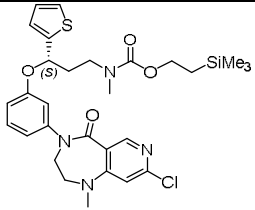
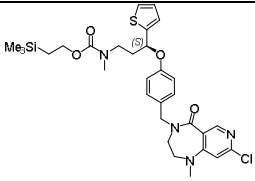
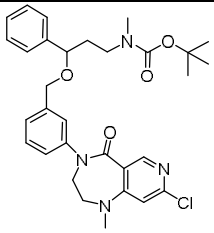
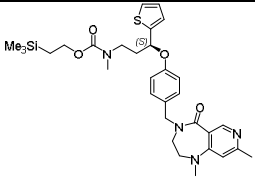
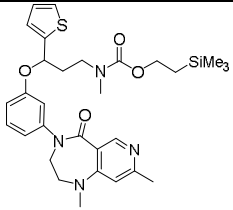
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 284 |  | (R)-9-((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona | +++ |
| 285 |  | 6-(3-(4-(((ciclopropilmetil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 286 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(4-((etilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 287 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(4-(((4-fluorobencil)(metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 288 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 289 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |

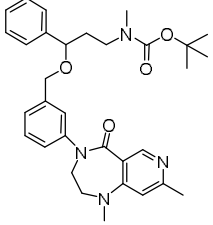
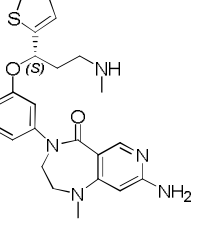
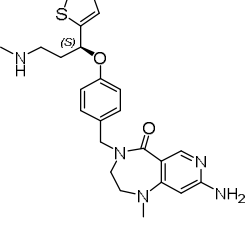
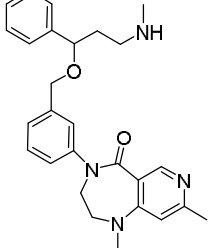
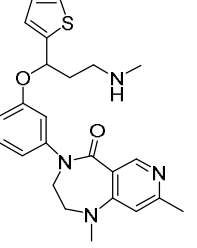
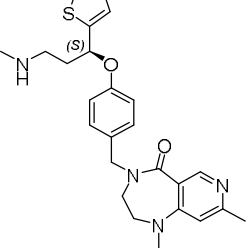
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 290 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(4-(((2-(2-hidroxi)etoxi)etil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 291 |  | 6-(3-(4-((4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 292 |  | 6-(3-((4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 293 |  | 6-(3-(4-((4-(dimetilamino)-4-(3-hidroxi)fenil)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 294 |  | 6-(3-(4-((4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 295 |  | 6-(3-(4-((4-(dimetilamino)-4-(3-hidroxi)fenil)piperidin-1-il)metil)-1H-pirazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |

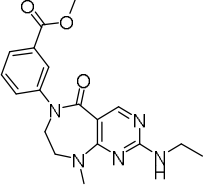
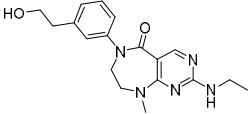
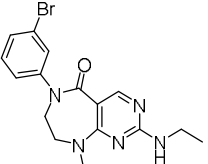
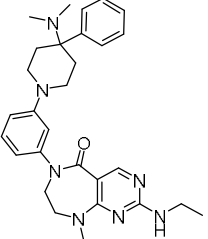
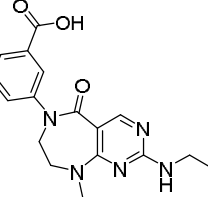
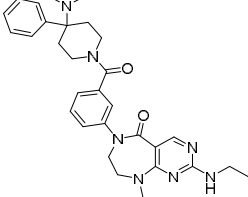
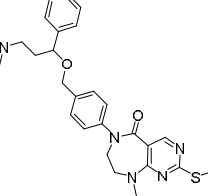
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 296 |  | 6-(3-(4-((4-(dimetilamino)-4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1H-imidazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 297 |  | (3-(3-(8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | + |
| 298 |  | (S)-(3-(3-(8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | + |
| 299 |  | (S)-(3-(4-((8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)metil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | + |
| 300 |  | (3-(3-(8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)benzil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 301 |  | (S)-(3-(4-((1,8-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)metil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | + |
| 302 |  | (3-(3-(1,8-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo | + |

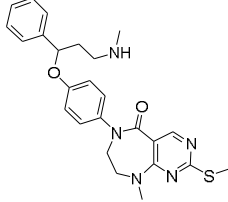
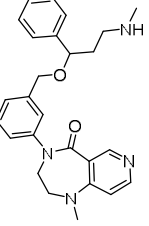
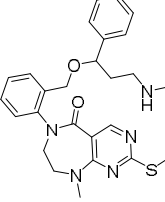
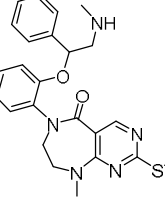
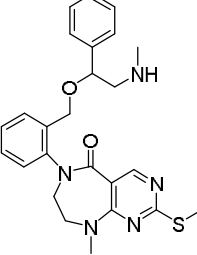
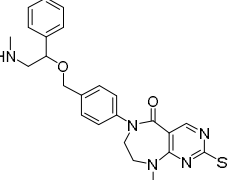
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 303 |  | (3-((3-(1,8-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)benzil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de <i>terc</i> -butilo | + |
| 304 |  | (S)-8-amino-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 305 |  | (S)-8-amino-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)benzil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 306 |  | 1,8-dimetil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 307 |  | 1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 308 |  | (S)-1,8-dimetil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)benzil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |

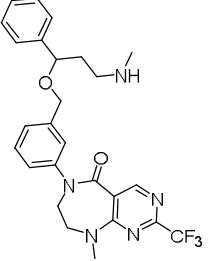
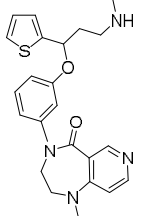
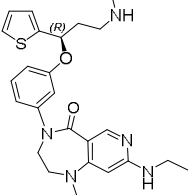
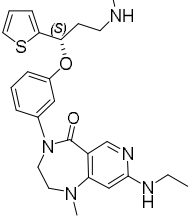
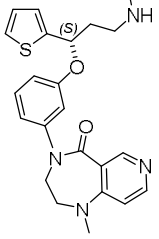
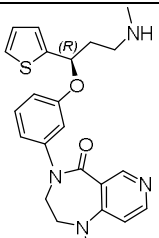
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 309 |  | 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzoato de metilo | +++ |
| 310 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(2-hidroxi-etil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 311 |  | 6-(3-bromofenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 312 |  | 6-(3-(4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 313 |  | Ácido 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzoico | + |
| 314 |  | 6-(3-(4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidina-1-carbonil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 315 |  | 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |

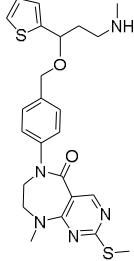
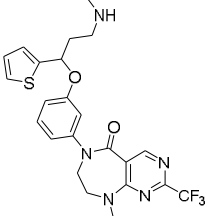
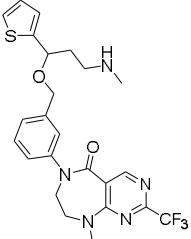
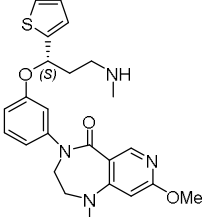
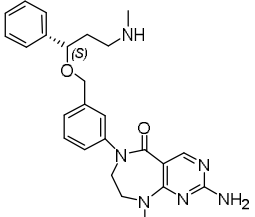
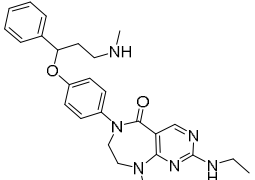
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 316 |  | <p>9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | + |
| 317 |  | <p>1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | ++ |
| 318 |  | <p>9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | + |
| 319 |  | <p>9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | + |
| 320 |  | <p>9-metil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | + |
| 321 |  | <p>9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | + |

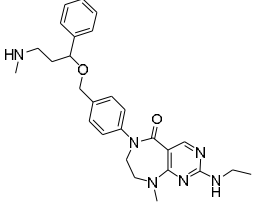
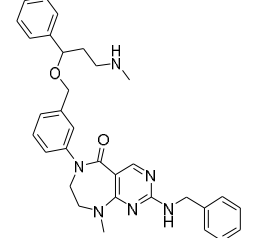
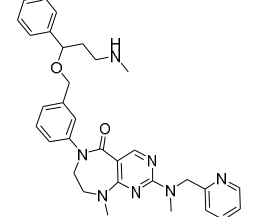
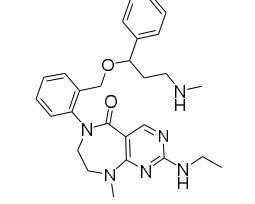
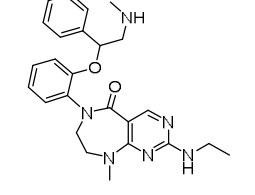
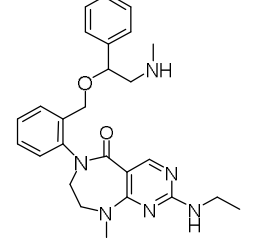
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 322 |  | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 323 |  | 1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 324 |  | (R)-8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 325 |  | (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 326 |  | (S)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 327 |  | (R)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |

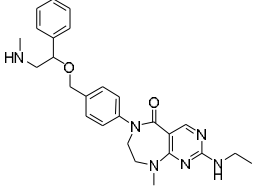
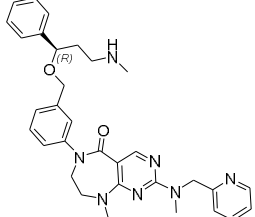
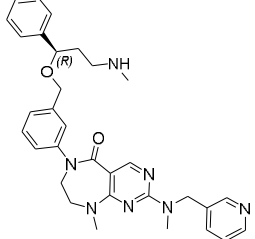
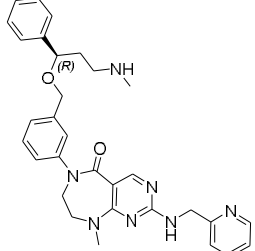
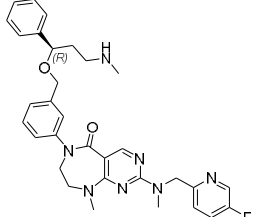
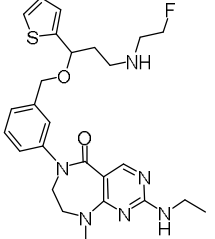
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α 2 δ -1 |
|-----|---|---|-------------------------------|
| 328 |  | 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | |
| 329 |  | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 330 |  | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 331 |  | (S)-8-metoxi-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 332 |  | (S)-2-amino-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 333 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |

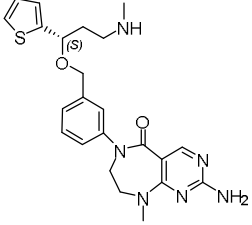
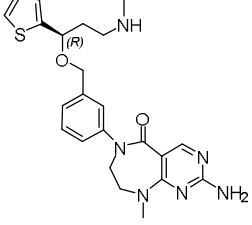
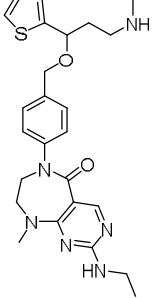
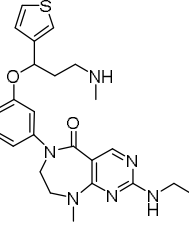
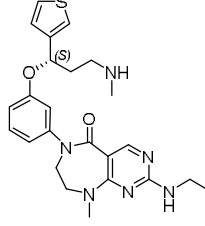
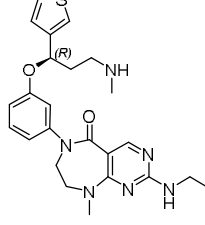
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 334 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 335 |  | 2-(bencilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 336 |  | 9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 337 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 338 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 339 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |

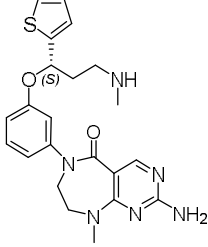
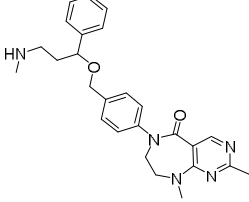
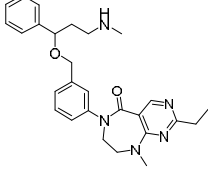
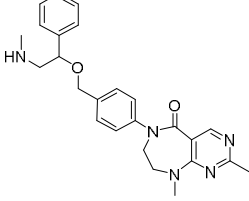
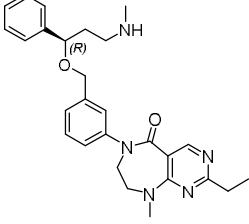
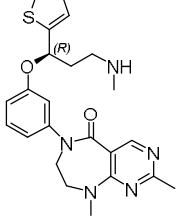
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α 2 δ -1 |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 340 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 341 |  | (R)-9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 342 |  | (R)-9-metil-2-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 343 |  | (R)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 344 |  | (R)-2-(((5-fluoropiridin-2-il)metil)(metil)amino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 345 |  | 2-(etilamino)-6-(3-((3-((2-fluoroetil)amino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |

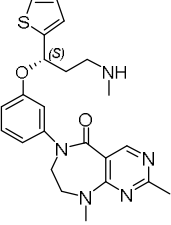
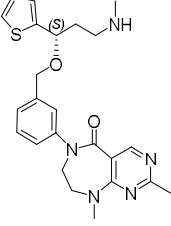
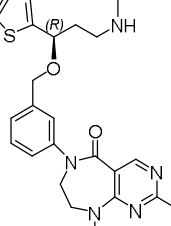
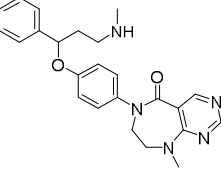
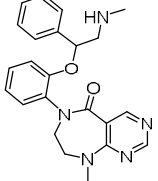
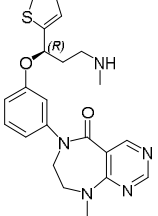
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 346 |  | (S)-2-amino-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 347 |  | (R)-2-amino-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 348 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 349 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 350 |  | (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 351 |  | (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |

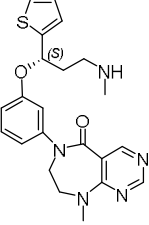
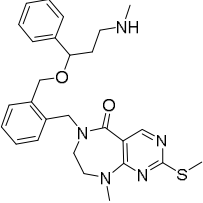
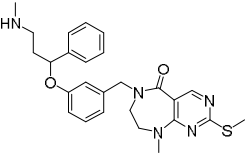
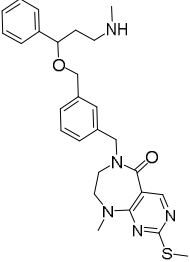
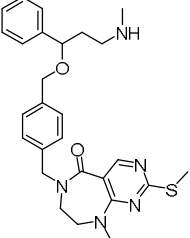
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 352 |  | (S)-2-amino-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 353 |  | 2,9-dimetil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 354 |  | 2-etil-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 355 |  | 2,9-dimetil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 356 |  | (R)-2-etil-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 357 |  | (R)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |

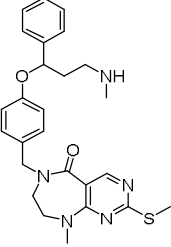
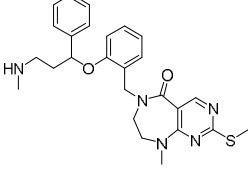
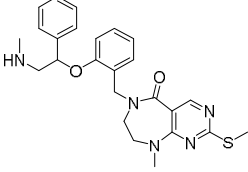
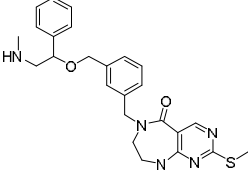
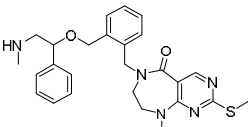
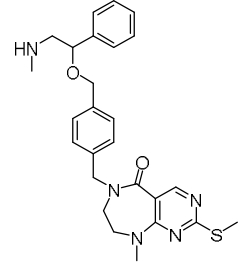
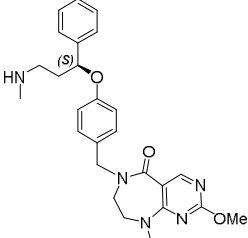
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 358 |  | (S)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 359 |  | (S)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 360 |  | (R)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 361 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 362 |  | 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 363 |  | (R)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |

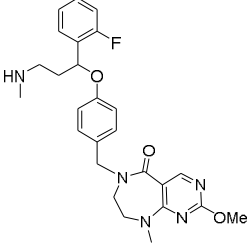
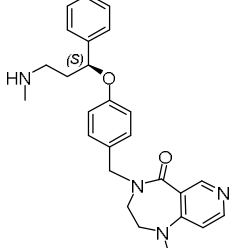
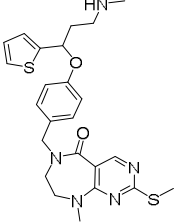
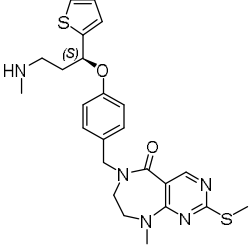
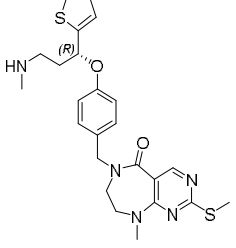
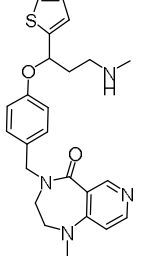
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 364 |  | (S)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| | | | |
| | | | |
| 365 |  | 9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 366 |  | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 367 |  | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 368 |  | 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |

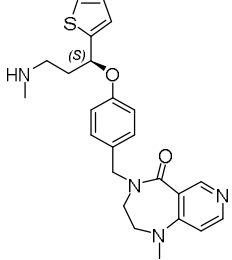
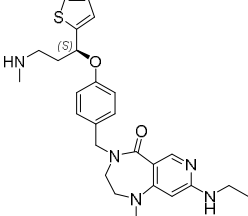
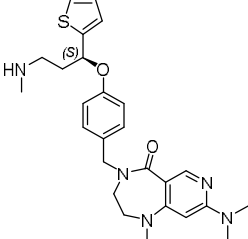
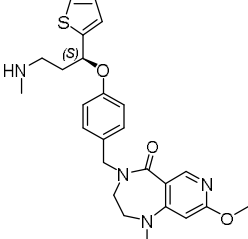
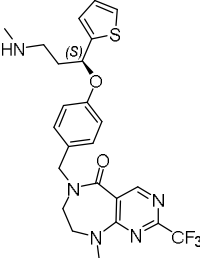
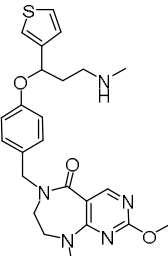
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 369 |  | <p>9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | <p>++</p> |
| 370 |  | <p>9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | <p>+</p> |
| 371 |  | <p>9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | <p>+</p> |
| 372 |  | <p>9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | <p>+</p> |
| 373 |  | <p>9-metil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | <p>+</p> |
| 374 |  | <p>9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | <p>+</p> |
| 375 |  | <p>(S)-2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | <p>+++</p> |

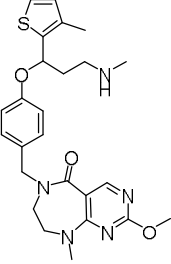
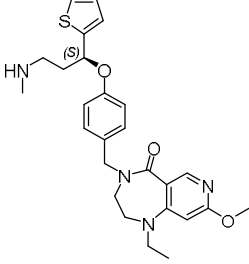
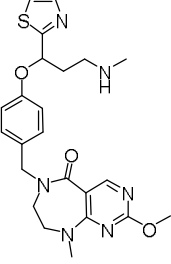
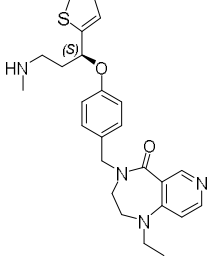
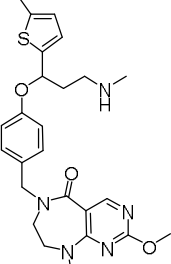
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 376 |  | 6-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 377 |  | (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 378 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 379 |  | (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 380 |  | (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 381 |  | 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahydro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |

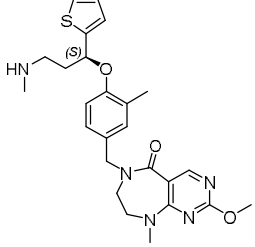
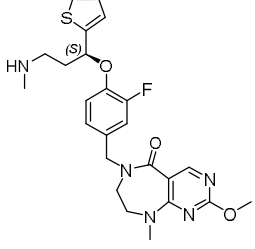
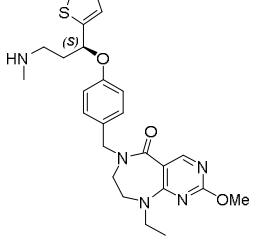
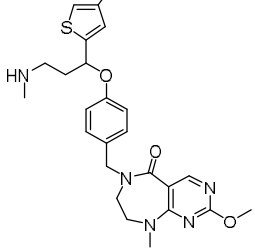
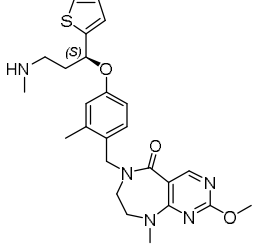
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α 2 δ -1 |
|-----|---|--|-------------------------------|
| 382 |  | (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 383 |  | (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 384 |  | (S)-8-(dimetilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 385 |  | (S)-8-metoxi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 386 |  | (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 387 |  | 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |

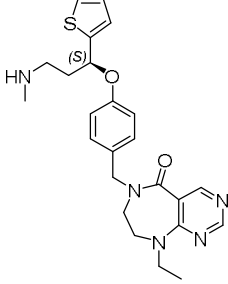
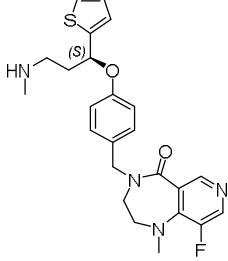
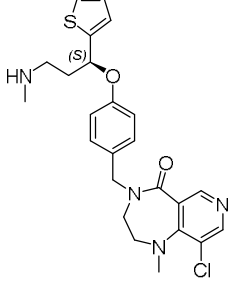
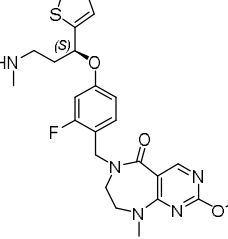
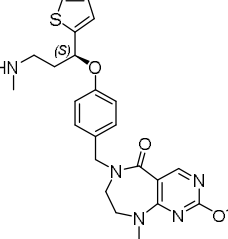
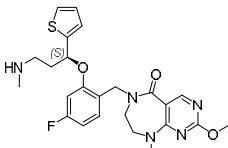
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 388 |  | 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(3-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 389 |  | (S)-1-etil-8-metoxi-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 390 |  | 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiazol-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 391 |  | (S)-1-etil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 392 |  | 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(5-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |

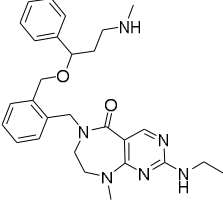
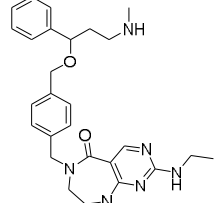
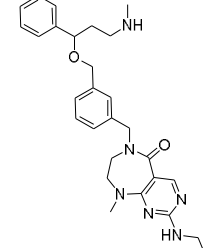
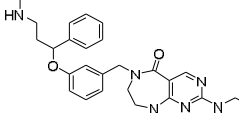
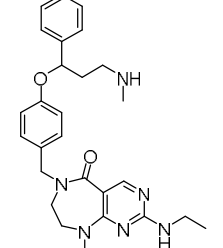
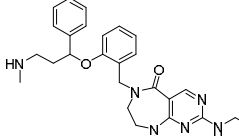
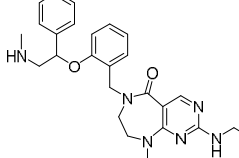
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 393 |  | (S)-2-metoxi-9-metil-6-(3-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 394 |  | (S)-6-(3-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 395 |  | (S)-9-etil-2-metoxi-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 396 |  | 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(4-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 397 |  | (S)-2-metoxi-9-metil-6-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++++ |

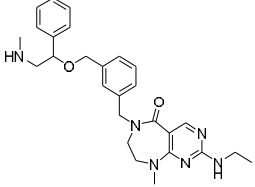
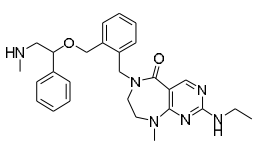
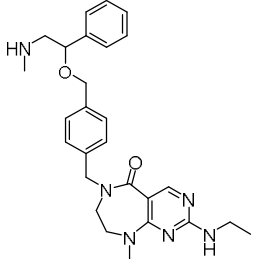
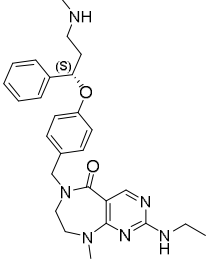
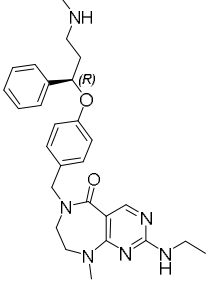
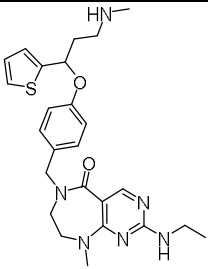
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 398 |  | (S)-9-etil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 399 |  | (S)-9-fluoro-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 400 |  | (S)-9-cloro-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 401 |  | (S)-6-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++++ |
| 402 |  | (S)-2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 403 |  | (S)-6-(4-fluoro-2-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |

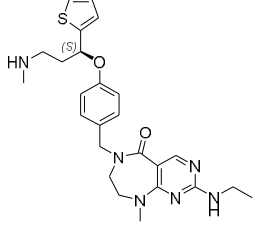
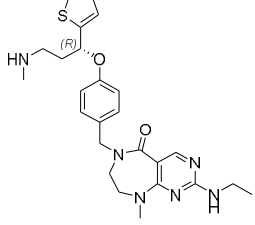
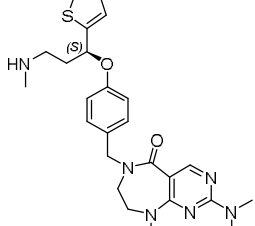
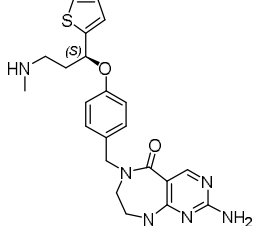
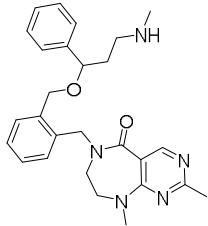
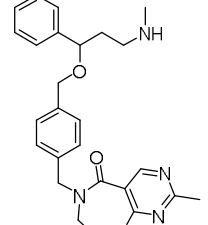
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 404 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 405 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 406 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 407 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 408 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 409 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 410 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |

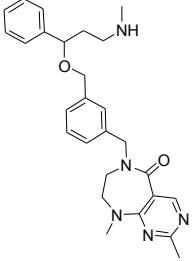
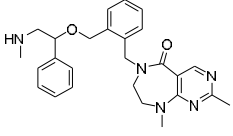
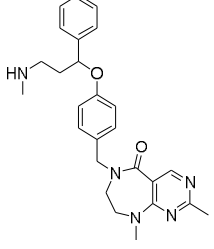
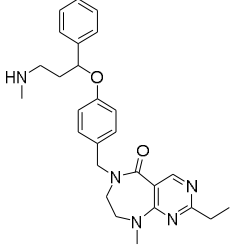
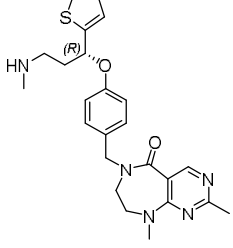
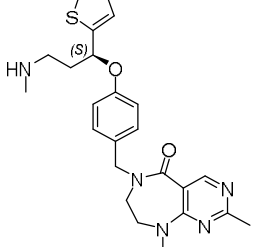
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 411 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 412 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 413 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 414 |  | (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 415 |  | (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 416 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |

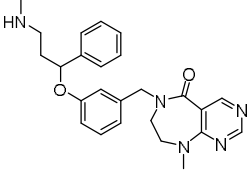
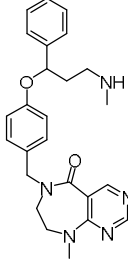
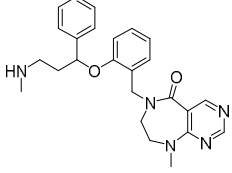
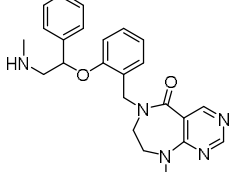
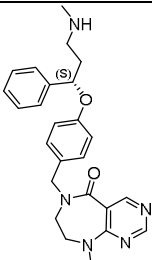
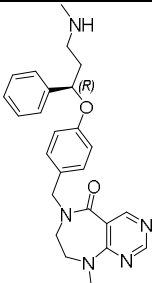
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 417 |  | (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 418 |  | (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 419 |  | (S)-2-(dimetilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 420 |  | (S)-2-amino-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 421 |  | 2,9-dimetil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 422 |  | 2,9-dimetil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |

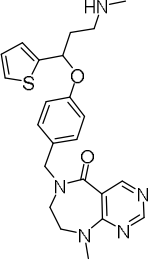
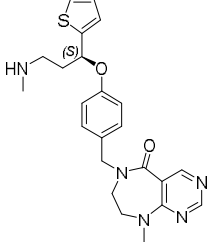
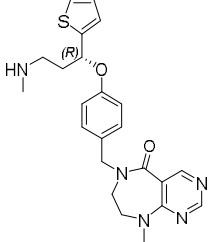
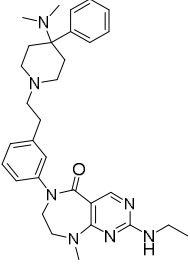
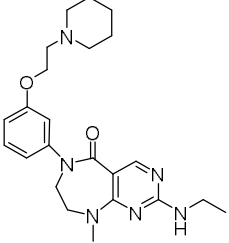
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 423 |  | 2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)methyl)benzil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 424 |  | 2,9-dimetil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)methyl)benzil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 425 |  | 2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)benzil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 426 |  | 2-etil-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)benzil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 427 |  | (R)-2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)benzil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 428 |  | (S)-2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)benzil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |

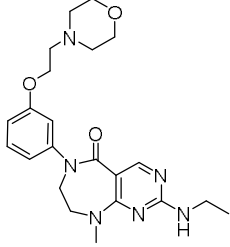
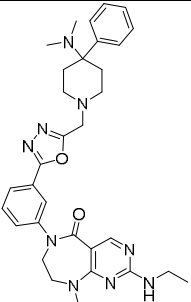
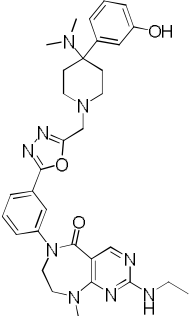
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 429 |  | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 430 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 431 |  | 9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 432 |  | 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 433 |  | (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 434 |  | (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |

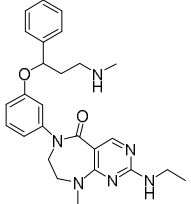
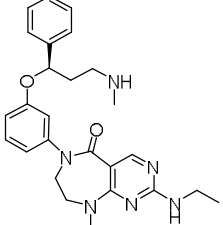
(continuación)

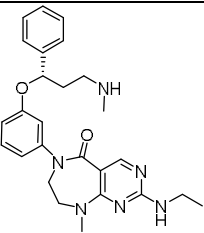
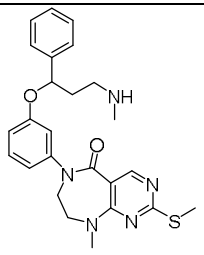
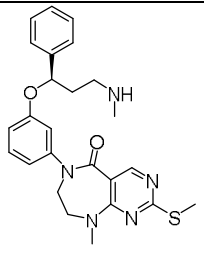
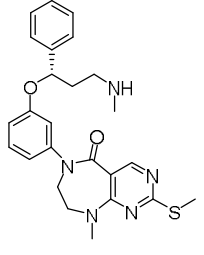
| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|--|----------------------------|
| 435 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 436 |  | (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 437 |  | (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + |
| 438 |  | 6-(3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)etil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 439 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 |
|-----|---|---|----------------------------|
| 440 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-morfolinoetoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ |
| 441 |  | 6-(3-(5-((4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ |
| 442 |  | 6-(3-(5-((4-(dimetilamino)-4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++++ |

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

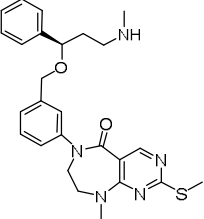
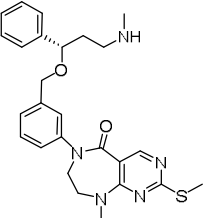
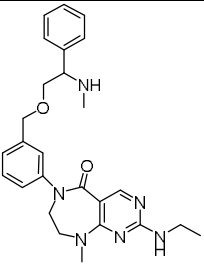
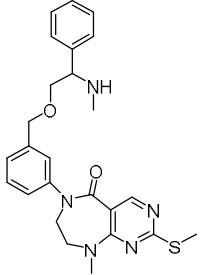
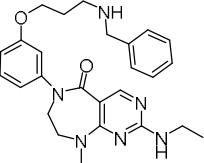
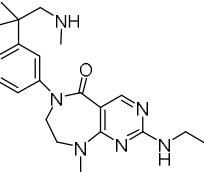
| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|---|----------------------------|------------|
| 148 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | +++ |
| 149 |  | (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++ |

| | | | | |
|-----|---|---|----|------|
| 150 |  | (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++++ |
| 151 |  | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++++ |
| 152 |  | (R)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | +++ |
| 153 |  | (S)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | ++++ |

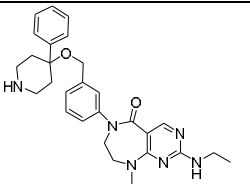
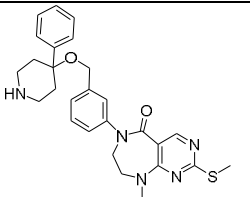
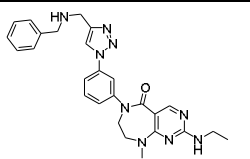
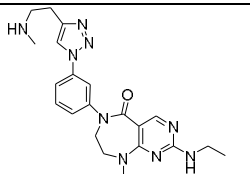
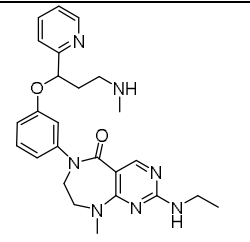
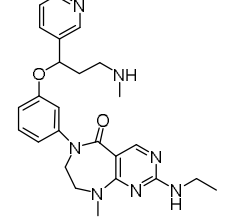
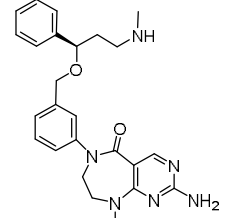
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 | Ki(nM) NET |
|-----|------------|--|-------------------------------|---------------|
| 154 | | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | +++ |
| 159 | | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | + |
| 160 | | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++ |
| 161 | | (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++ |
| 162 | | (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++ |
| 163 | | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | +++ |

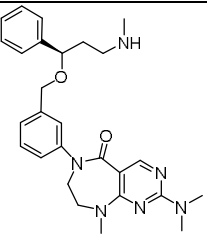
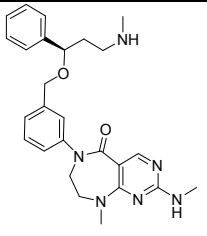
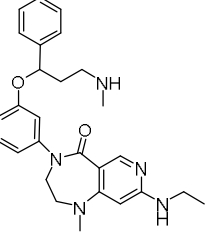
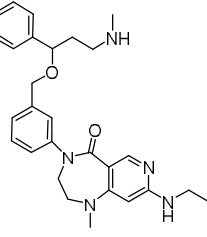
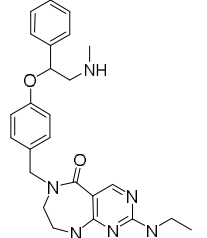
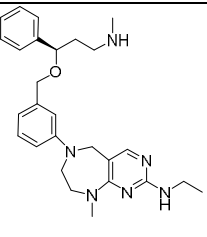
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|---|-----------------|---------------|
| 164 |  | (R)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 165 |  | (S)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | +++ |
| 166 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-2-feniletoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++ |
| 167 |  | 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-2-feniletoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | + |
| 169 |  | 6-(3-(3-(bencilamino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++ |
| 173 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-metil-1-(metilamino)propan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | + |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|--|-------------------------------|---------------|
| 176 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | + |
| 179 |  | 9-metil-2-(metiltio)-6-(3-(((4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | + |
| 182 |  | 6-(3-(4-((bencilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 183 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(2-(metilamino)etil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | + |
| 193 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(piridin-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | + |
| 194 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(piridin-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | + |
| 195 |  | (R)-2-(amino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++ |

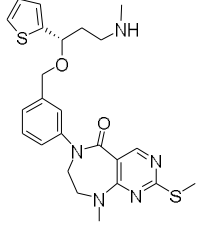
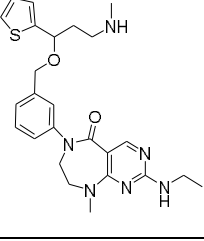
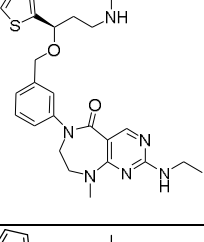
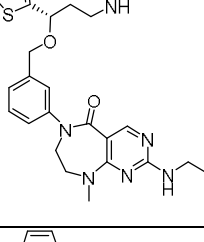
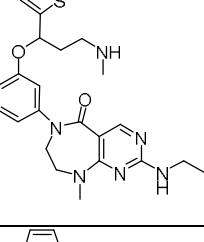
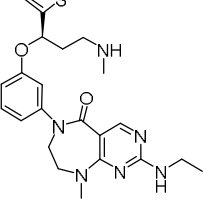
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|--|-------------------------------|---------------|
| 196 |  | (<i>R</i>)-2-(dimetilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++ |
| 197 |  | (<i>R</i>)-9-metil-2-(metilamino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++ |
| 198 |  | 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | +++ |
| 199 |  | 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | + |
| 201 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | ++++ |
| 203 |  | (<i>R</i>)- <i>N</i> -etil-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[4,5-e][1,4]diazepin-2-amina | ++ | ++ |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 | Ki(nM) NET |
|-----|------------|---|-------------------------------|---------------|
| 204 | | (<i>R</i>)-2-(metoxi)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | +++ |
| 205 | | (<i>R</i>)-2-(hidroxi)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | + |
| 206 | | (<i>R</i>)-2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 207 | | (<i>R</i>)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++ |
| 208 | | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++ |
| 209 | | (<i>R</i>)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |

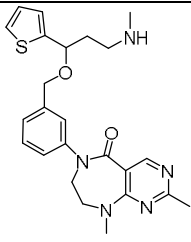
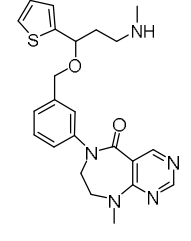
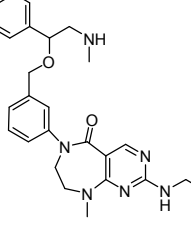
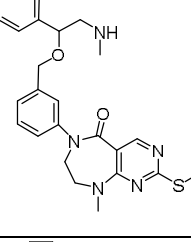
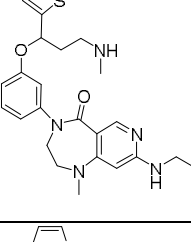
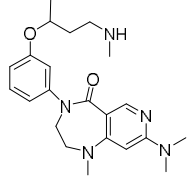
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|---|-----------------|---------------|
| 210 |  | <p>(S)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | + | +++ |
| 211 |  | <p>2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | +++ | + |
| 212 |  | <p>(R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | +++ | + |
| 213 |  | <p>(R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | ++ | + |
| 214 |  | <p>2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | ++ | ++ |
| 215 |  | <p>(R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | +++ | + |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|------------|---|-----------------|---------------|
| 216 | | (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 217 | | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++++ |
| 218 | | (R)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++ |
| 219 | | (S)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++++ |
| 221 | | 2-metoxi-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++ |
| 222 | | 2-hidroxi-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | + |

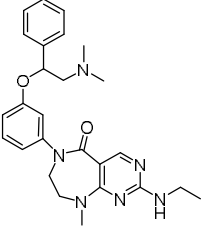
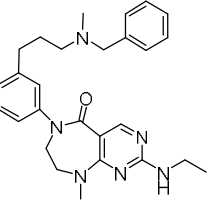
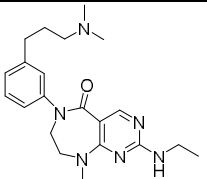
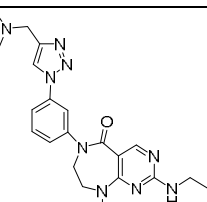
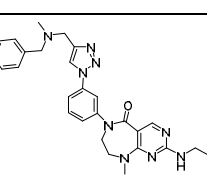
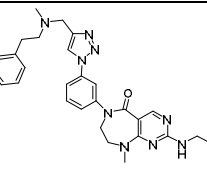
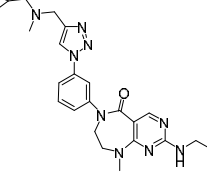
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|--|-------------------------------|---------------|
| 223 |  | 2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++ |
| 224 |  | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | + |
| 225 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | + |
| 226 |  | 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | ++ |
| 227 |  | 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 229 |  | 8-(dimetilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | + |

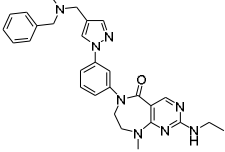
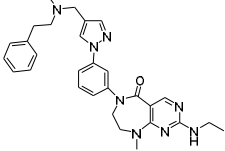
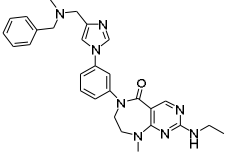
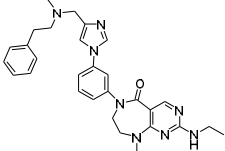
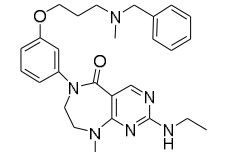
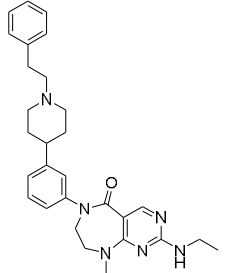
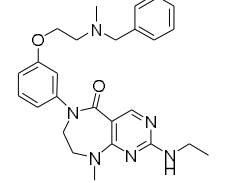
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|------------|--|-----------------|---------------|
| 230 | | 2-(dimetilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | +++ |
| 231 | | 2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++++ |
| 232 | | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 236 | | (R)-6-(3-((3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++ |
| 237 | | (S)-6-(3-((3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | + |
| 238 | | 6-(3-(3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | + |

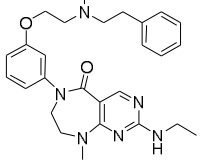
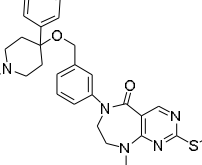
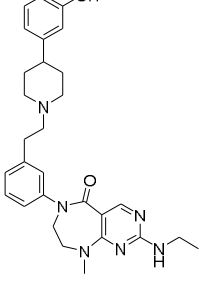
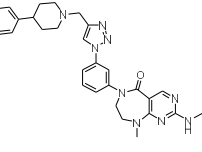
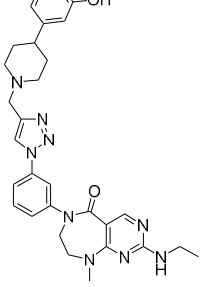
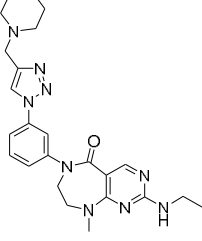
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|---|-------------------------------|---------------|
| 239 |  | 6-(3-(2-(dimetilamino-1-feniletoksi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | ++ |
| 240 |  | 6-(3-(3-(bencil(metil)amino)propil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | + |
| 241 |  | 6-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | + |
| 242 |  | 6-(3-(4-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | + |
| 243 |  | 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++++ |
| 244 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++++ |
| 246 |  | 6-(3-(4-(((ciclopropilmetil)(metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |

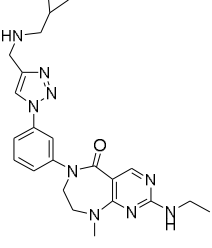
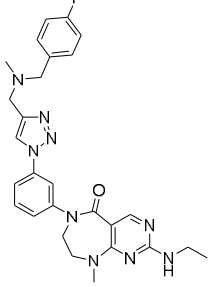
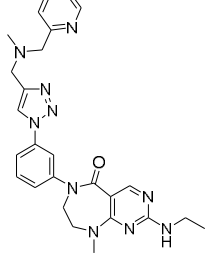
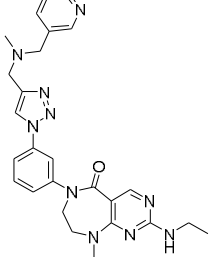
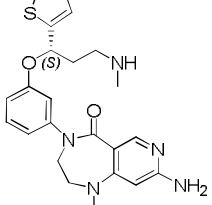
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|---|-----------------|---------------|
| 251 |  | 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 252 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenetil)amino)metil)-1 <i>H</i> -pirazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | +++ |
| 253 |  | 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 254 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenetil)amino)metil)-1 <i>H</i> -imidazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++ |
| 256 |  | 6-(3-(3-(bencil(metil)amino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++ |
| 261 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(1-fenetilpiperidin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 264 |  | 6-(3-(2-(bencil(metil)amino)etoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |

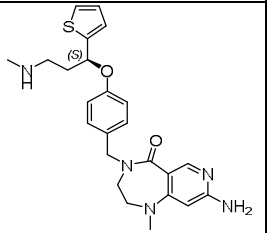
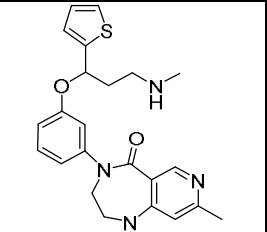
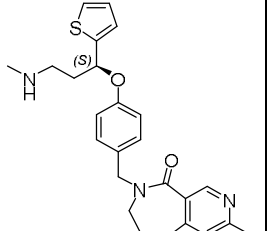
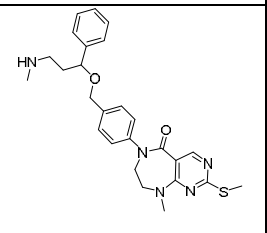
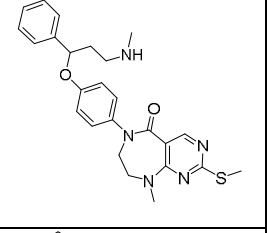
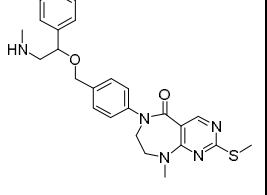
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|---|-----------------|---------------|
| 265 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metil(fenetil)amino)etoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 271 |  | 9-metil-6-(3-(((1-metil-4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | + |
| 275 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(2-(4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)etil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++ |
| 278 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++++ |
| 279 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(4-((4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 281 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |

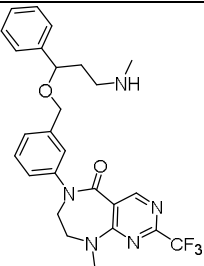
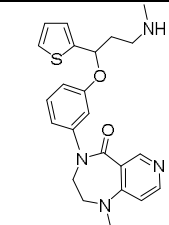
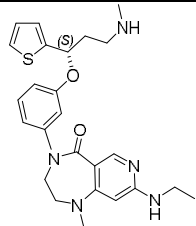
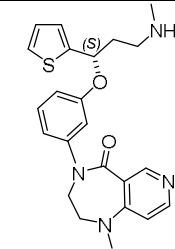
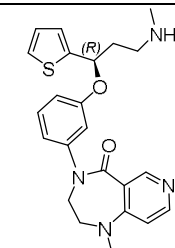
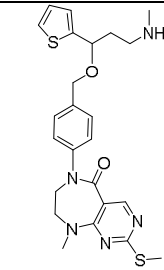
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|---|-----------------|---------------|
| 285 |  | 6-(3-(4-(((ciclopropilmetil)amino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 287 |  | 2-(etilamino)-6-(3-(4-(((4-fluorobencil)(metil)amino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++++ |
| 288 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-5-ona | ++ | +++ |
| 289 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(piridin-3-ilmetil)amino)metil)-1 <i>H</i> -1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirimido[4,5- <i>e</i>][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++ |
| 304 |  | (S)-8-amino-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5 <i>H</i> -pirido[4,3- <i>e</i>][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |

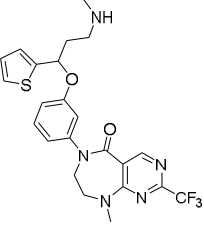
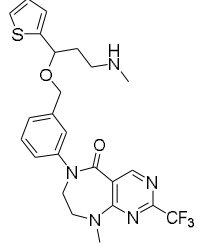
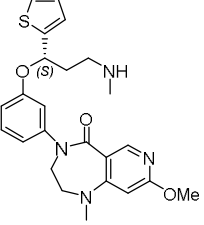
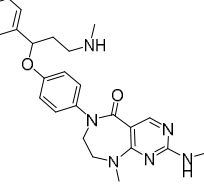
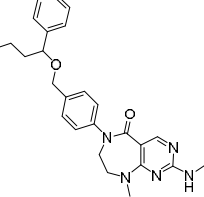
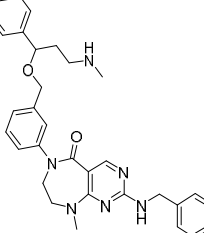
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|---|-------------------------------|---------------|
| 305 |  | (S)-8-amino-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 307 |  | 1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 308 |  | (S)-1,8-dimetil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 315 |  | 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | ++++ |
| 316 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | ++ |
| 321 |  | 9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | ++++ |

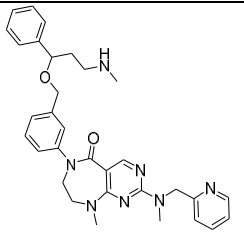
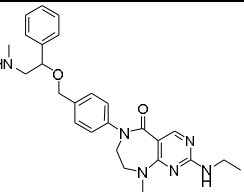
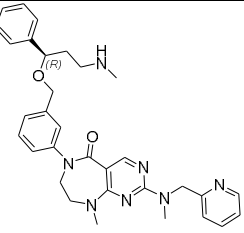
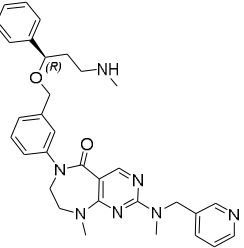
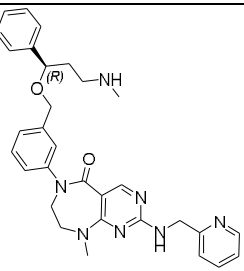
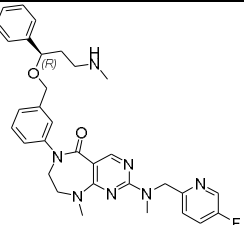
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|---|-----------------|---------------|
| 322 |  | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | +++ |
| 323 |  | 1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 325 |  | (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 326 |  | (S)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 327 |  | (R)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | + |
| 328 |  | 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | ++++ |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|---|-----------------|---------------|
| 329 |  | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | ++++ |
| 330 |  | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | +++ |
| 331 |  | (S)-8-metoxi-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 333 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | ++ |
| 334 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | ++++ |
| 335 |  | 2-(bencilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++++ |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|---|-------------------------------|---------------|
| 336 |  | 9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | +++ |
| 340 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | ++++ |
| 341 |  | (R)-9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 342 |  | (R)-9-metil-2-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 343 |  | (R)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 344 |  | (R)-2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)(metil)amino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++ |

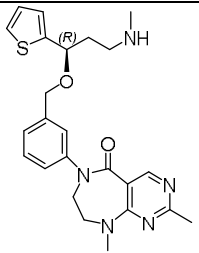
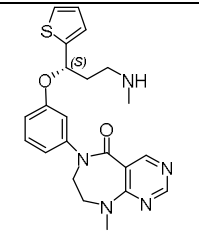
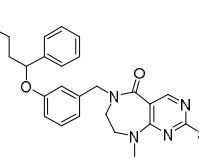
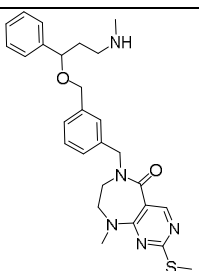
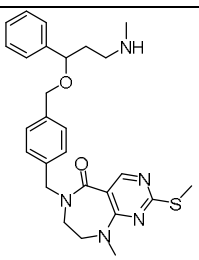
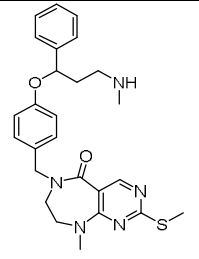
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 | Ki(nM) NET |
|-----|------------|--|-------------------------------|---------------|
| 347 | | (R)-2-amino-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++ |
| 348 | | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | +++ |
| 349 | | 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 350 | | (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 351 | | (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | + |
| 352 | | (S)-2-amino-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |

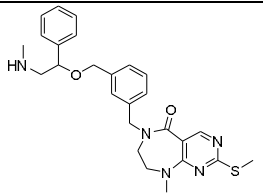
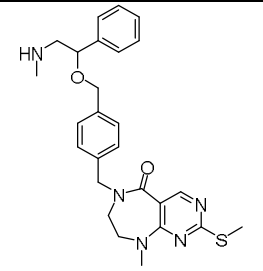
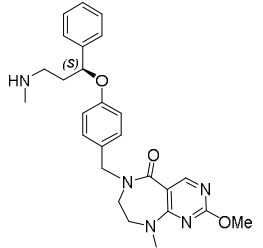
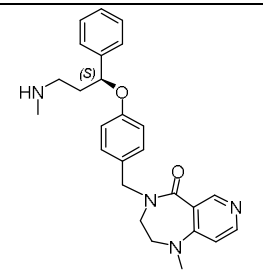
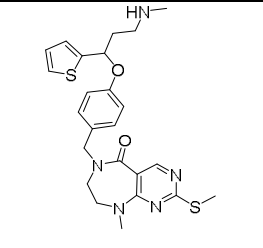
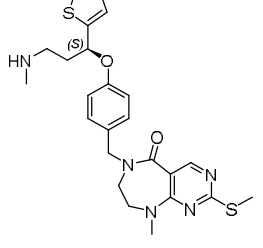
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 | Ki(nM) NET |
|-----|------------|---|-------------------------------|---------------|
| 353 | | 2,9-dimetil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | ++++ |
| 354 | | 2-etil-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | +++ |
| 355 | | 2,9-dimetil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | ++++ |
| 356 | | (R)-2-etil-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | +++ |
| 357 | | (R)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | + |
| 358 | | (S)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | +++ |

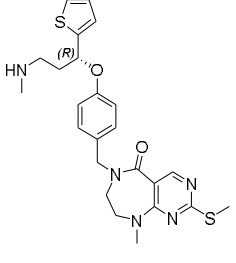
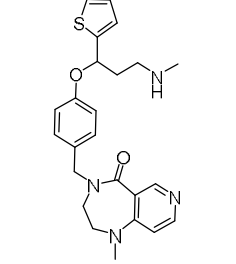
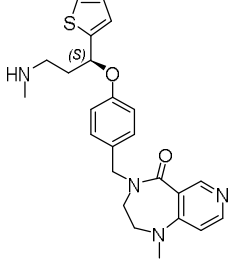
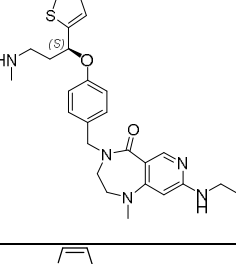
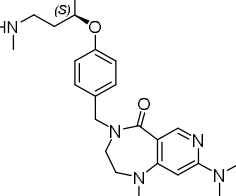
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|--|-------------------------------|---------------|
| 360 |  | (R)-2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++ |
| 364 |  | (S)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 366 |  | 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | ++ |
| 367 |  | 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | +++ |
| 368 |  | 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | +++ |
| 369 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++++ |

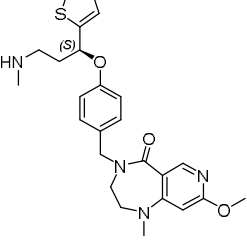
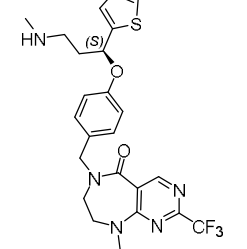
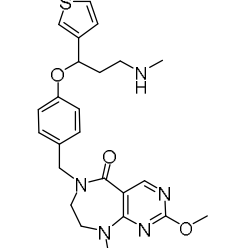
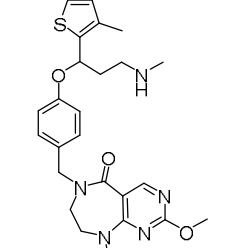
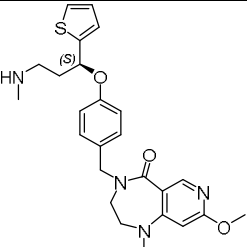
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) $\alpha 2\delta$ -1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|--|-------------------------------|---------------|
| 372 |  | 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)encil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | +++ |
| 374 |  | 9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)encil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | +++ |
| 375 |  | (S)-2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 377 |  | (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | | |
| 378 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++++ |
| 379 |  | (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |

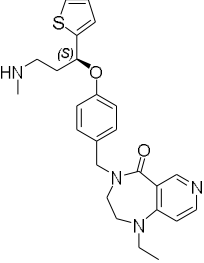
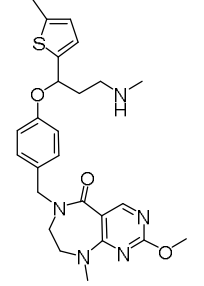
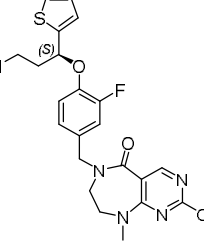
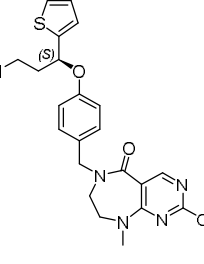
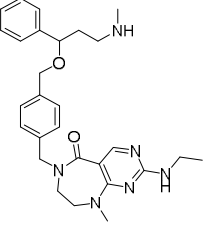
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|---|-----------------|---------------|
| 380 |  | (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | +++ |
| 381 |  | 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 382 |  | (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 383 |  | (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 384 |  | (S)-8-(dimetilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++ |

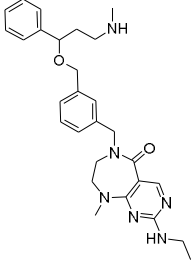
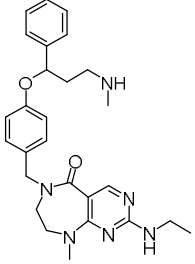
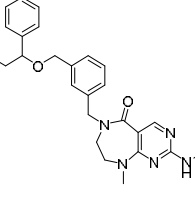
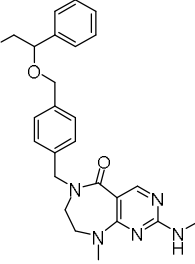
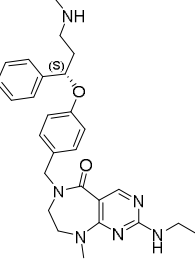
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|--|-----------------|---------------|
| 385 |  | (S)-8-metoxi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |
| 386 |  | (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 387 |  | 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 388 |  | 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(3-metiltiofen-2-il)propoxi)encil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | ++++ |
| 389 |  | (S)-1-etil-8-metoxi-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |

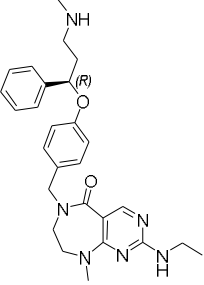
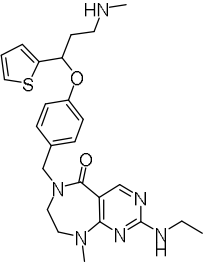
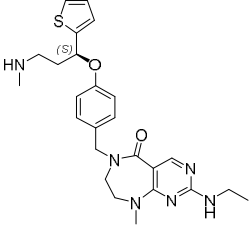
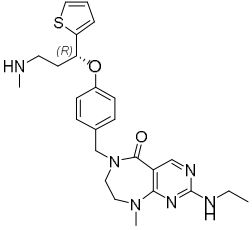
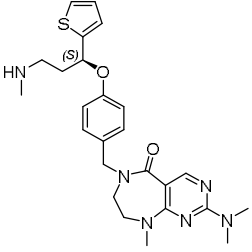
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|--|-----------------|---------------|
| 391 |  | (S)-1-etil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 392 |  | 2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(5-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 394 |  | (S)-6-(3-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 402 |  | (S)-2-metoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 405 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | +++ |

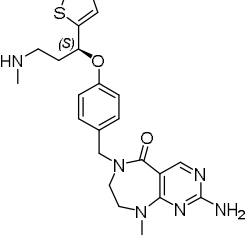
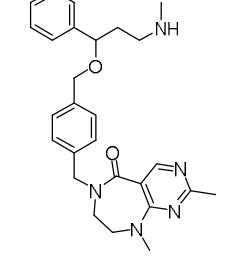
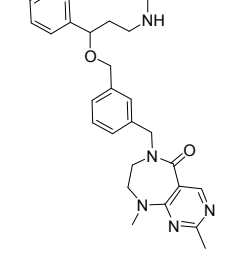
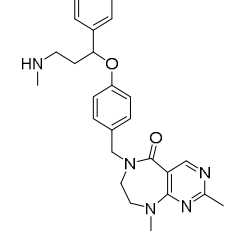
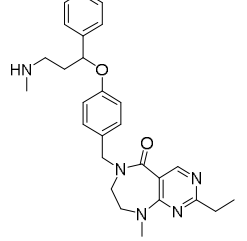
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|---|-----------------|---------------|
| 406 |  | <p>2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | | +++ |
| 408 |  | <p>2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | ++ | ++++ |
| 411 |  | <p>2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | | ++ |
| 413 |  | <p>2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | ++ | +++ |
| 414 |  | <p>(S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona</p> | ++ | ++++ |

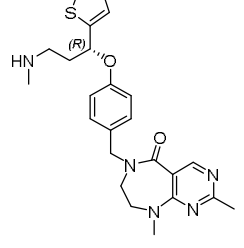
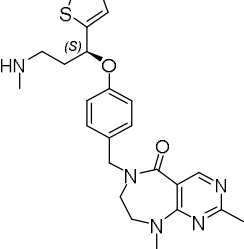
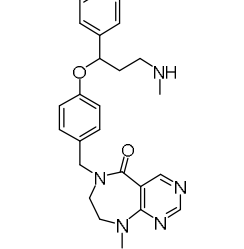
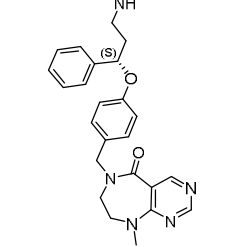
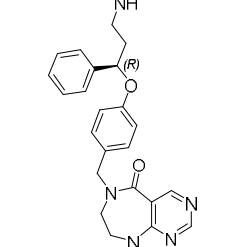
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|---|-----------------|---------------|
| 415 |  | (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | +++ |
| 416 |  | 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++++ |
| 417 |  | (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 418 |  | (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++ |
| 419 |  | (S)-2-(dimetilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | +++ |

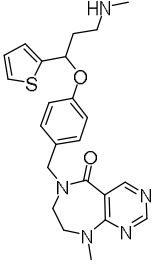
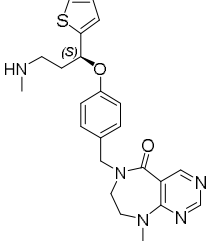
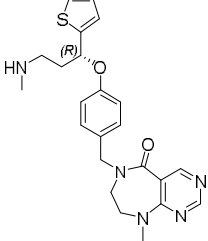
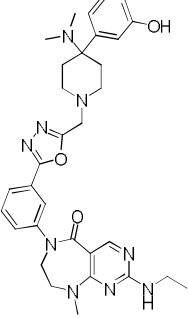
(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|--|-----------------|---------------|
| 420 |  | (S)-2-amino-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 422 |  | 2,9-dimetil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | ++ |
| 423 |  | 2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | +++ |
| 425 |  | 2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | ++++ |
| 426 |  | 2-etil-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++++ |

(continuación)

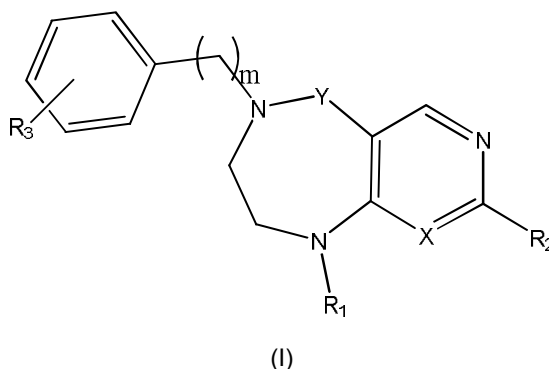
| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|--|-----------------|---------------|
| 427 |  | (R)-2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | ++ |
| 428 |  | (S)-2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 429 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++++ |
| 433 |  | (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++ | ++++ |
| 434 |  | (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | + | +++ |

(continuación)

| Ej. | Estructura | Nombre | Ki(nM) α2δ-1 | Ki(nM) NET |
|-----|---|---|-----------------|---------------|
| 435 |  | 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 436 |  | (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | +++ | ++++ |
| 437 |  | (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | | ++ |
| 442 |  | 6-(3-(5-((4-(dimetilamino)-4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona | ++++ | ++++ |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general (I):



5 en la que:

X es CR_x o N;

R_x es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; o un átomo halógeno;

Y es CH₂ o C=O;

m es 0, 1 o 2;

10 **R₁** es un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado;

R₂ es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un átomo halógeno; haloalquilo; -SR_{2a}; -NR_{2a}R_{2b}; u -OR_{2a};

15 **R_{2a}** y **R_{2b}** son, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un radical cicloalquilo C₃₋₆; -(CH₂)_r-arilo, en el que el grupo arilo es un anillo de 5 o 6 miembros y r es 0, 1 o 2; un -(CH₂)_s-heteroarilo, en el que el grupo heteroarilo es un anillo de 5 o 6 miembros con al menos un átomo de nitrógeno como heteroátomo opcionalmente sustituido con al menos un átomo halógeno y s es 0, 1 o 2; o -(CH₂)₂-O-CH₃;

20 **R₃** es un átomo de hidrógeno; -CN; -OH; halógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; -(CH₂)_p-O-R₄ siendo p 0, 1 o 2; -(CH₂)_q-NR₅R₆ siendo q 0, 1, 2 o 3; -C(CH₃)₂-CH₂-NR₅R₆; -C(=O)NR₅R₆; un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S y estando sustituido con uno o dos sustituyentes R₇ y que puede estar unido al anillo de fenilo mediante un grupo alquilenos C₁₋₃; o un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene uno o dos nitrógenos como heteroátomos y que no está sustituido o está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes R₈ y que puede estar unido al anillo de fenilo mediante un grupo alquilenos C₁₋₃; o -C(=O)OR₉;

25 **R₄** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un radical *terc*-butildimetilsililo; un radical metilbencenosulfonato; un -CHR_{4a}R_{4b}; un -CH₂-CHR_{4a}R_{4b}; o un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un átomo de N y que está sustituido opcionalmente con uno o dos radicales R_{4c};

30 **R_{4a}** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo arilo de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido con al menos un átomo halógeno; o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S y opcionalmente sustituido con al menos un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado;

R_{4b} es un -(CH₂)_j-NR_{4b'}R_{4b''} siendo j 0, 1, 2 o 3;

35 **R_{4b'}** y **R_{4b''}** son, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un radical haloalquilo C₁₋₆; un grupo bencilo; un grupo fenilo; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; o un grupo (trimetilsilil)etiloxicarbonilo;

R_{4b'} y **R_{4b''}** junto con el nitrógeno puente forman un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O o S;

40 **R_{4c}** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo fenilo; un grupo bencilo; o un grupo *terc*-butiloxicarbonilo;

R₅ y **R₆**, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; un grupo bencilo, un grupo fenilo; o

45 **R₅** y **R₆**, junto con el nitrógeno puente, forman un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, que puede estar mono o bisustituido con un grupo fenilo, a su vez sustituido opcionalmente con un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un átomo halógeno, -OH o -CN; o por un -NRR'; siendo **R** y **R'**, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; o

R₅ y **R₆**, junto con el nitrógeno puente, forman un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, que puede estar espirocondensado con otro radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, el cual, a su vez, puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un átomo halógeno, un -OH, un -CN o un =O;

50 **R₇** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo -C(=O)H; un -(CH₂)_p-NR_{7a}R_{7b} siendo p 0, 1, 2 o 3; o un -(CH)R_{7c}R_{7d};

R_{7a} y **R_{7b}**, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; un grupo bencilo sustituido opcionalmente con un halógeno, un grupo fenetilo; un grupo -(CH₂)₂-ciclopropilo; un grupo hidroxietoxietilo; un -OH; un grupo -C(=O)H; un grupo piridinilmetilo; o

5 **R_{7a}** y **R_{7b}**, junto con el nitrógeno puente, forman un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que puede contener además un segundo átomo de N, en el que el radical puede a su vez estar sustituido con un -NR_{7a'}R_{7b'} siendo R_{7a'} y R_{7b'} un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; o con un grupo fenilo, sustituido a su vez opcionalmente con un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un átomo halógeno, un -OH o un -CN; o

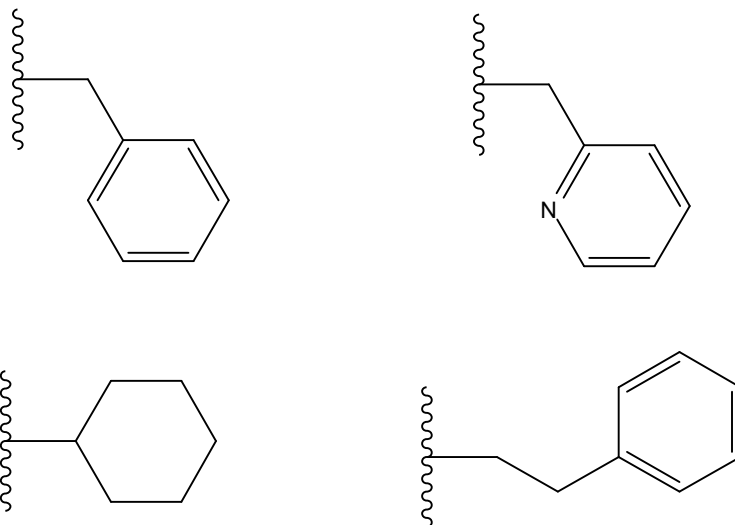
10 **R_{7a}** y **R_{7b}**, junto con el nitrógeno puente, forman un radical heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros, el cual puede estar condensado con un anillo aromático de 5 o 6 miembros o puede estar espirocondensado con un único anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S, el cual a su vez puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un átomo halógeno, un -OH; un -CN o un =O; o puede estar espirocondensado con un sistema anular bicíclico formado por un anillo heterocicloalquilo de 5 o 6 miembros que tiene al menos un heteroátomo seleccionado entre N, O o S condensado con un anillo aromático de 5 o 6 miembros;

15 **R_{7c}** y **R_{7d}**, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; o un radical alcoxi C₁₋₆; y

20 **R₈** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; un grupo fenilo; un grupo bencilo; un grupo fenetilo; o un -NR_{8a'}R_{8b'} siendo R_{8a'} y R_{8b'} un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado

R₉ es un átomo de hidrógeno; o un radical alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado; o una sal, estereoisómero o solvatos farmacéuticamente aceptable del mismo.

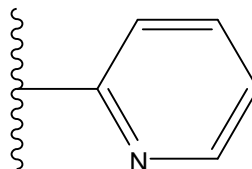
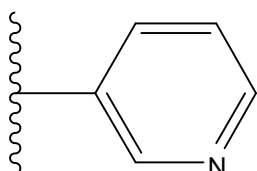
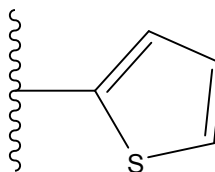
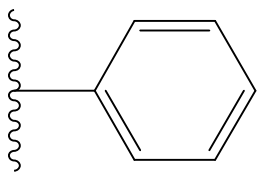
25 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R₂** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un átomo de halógeno; haloalquilo; -SR_{2a}; -NR_{2a}R_{2b}; u -OR_{2a}; en las que **R_{2a}** y **R_{2b}** se seleccionan independientemente entre un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₄ ramificado o no ramificado; -(CH₂)₂-O-CH₃; o un grupo seleccionado entre:



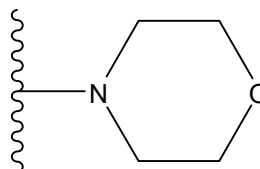
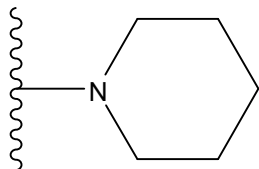
30 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R₃** representa un -(CH₂)_p-O-R₄ en la que **p** es 0, 1 o 2 y en la que **R₄** es:

- un átomo de hidrógeno;
- un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado;
- un radical *terc*-butildimetilsililo;
- un radical metilbencenosulfonato;

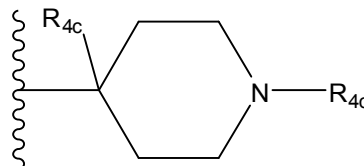
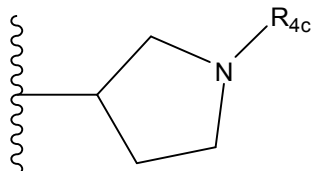
35 • un -CHR_{4a}R_{4b} o un -CH₂-CHR_{4a}R_{4b}, en las que **R_{4a}** es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; o un grupo seleccionado entre:



5 y en las que R_{4b} es un $-(CH_2)_j-NR_{4b'}R_{4b''}$ siendo j 0, 1, 2 o 3 y $R_{4b'}$ y $R_{4b''}$ son, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado; un radical haloalquilo C_{1-6} ; un grupo bencilo; un grupo fenetilo; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; un grupo (trimetilsilil)etiloxicarbonilo; o $R_{4b'}$ y $R_{4b''}$ junto con el nitrógeno puente forman un grupo seleccionado entre:



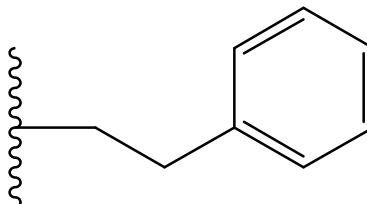
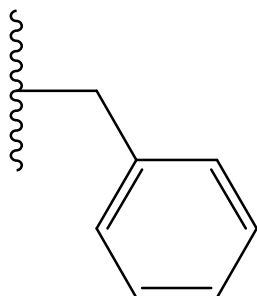
- un grupo seleccionado entre:



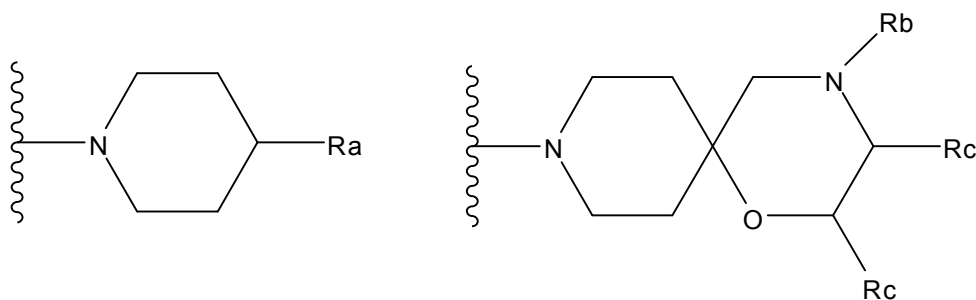
10 en las que R_{4c} es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado; un grupo fenilo; un grupo bencilo; o un grupo *terc*-butiloxicarbonilo.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_3 representa un $-(CH_2)_q-NR_5R_6$; $-C(CH_3)_2-CH_2-NR_5R_6$; o $-C(=O)NR_5R_6$ en la que q es 0, 1, 2 o 3 y en las que R_5 y R_6 , independientemente el uno del otro, son:

- 15
- un átomo de hidrógeno;
 - un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado;
 - un grupo *terc*-butiloxicarbonilo;
 - un grupo seleccionado entre:



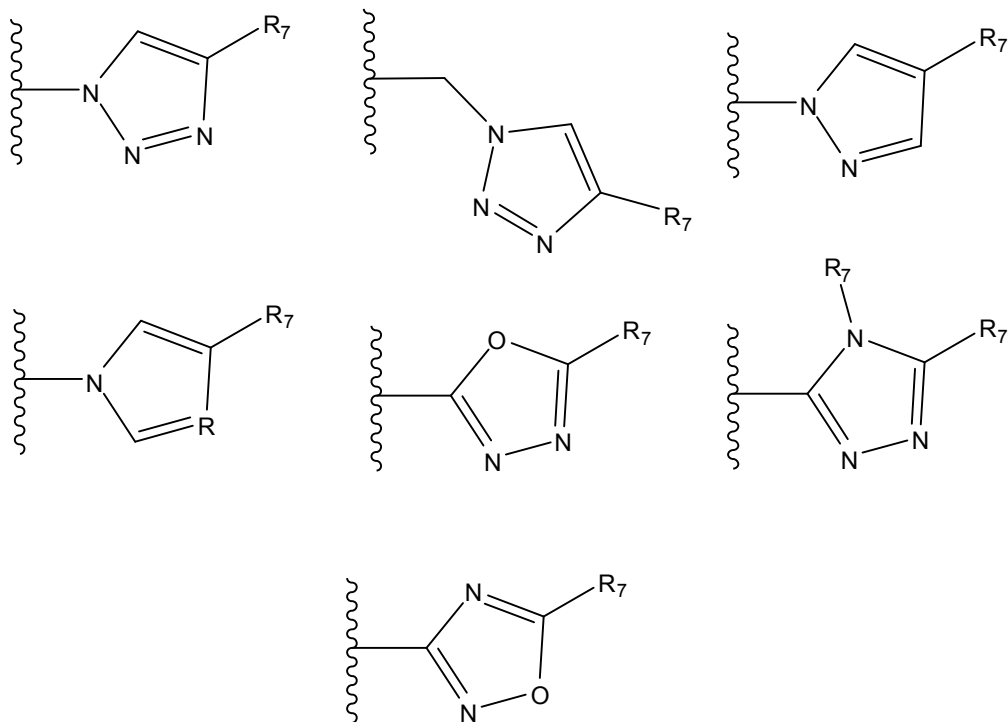
o en las que R_5 y R_6 , junto con el nitrógeno puente, forman las siguientes estructuras:



en las que **R_a** es un grupo fenilo, a su vez sustituido opcionalmente con un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado, un átomo halógeno, un -OH o un -CN; o un -NRR' en la que **R** y **R'** son, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado;

5 **R_b** es un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un átomo halógeno; -OH; o -CN; y **R_c** es un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un átomo halógeno; -OH; o -CN; u =O.

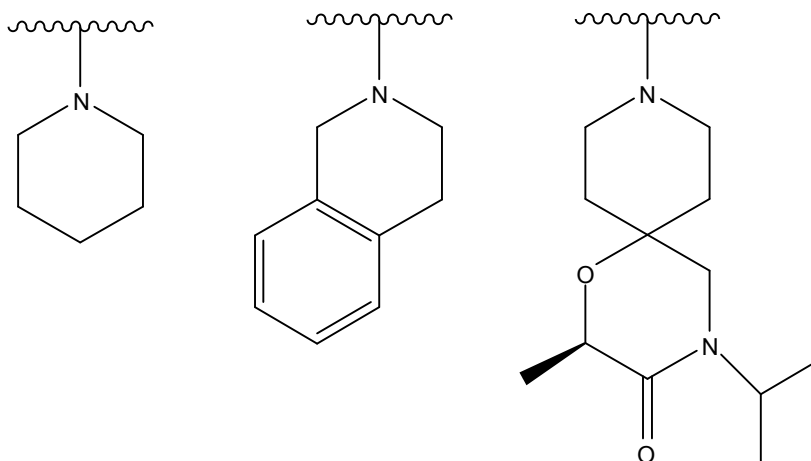
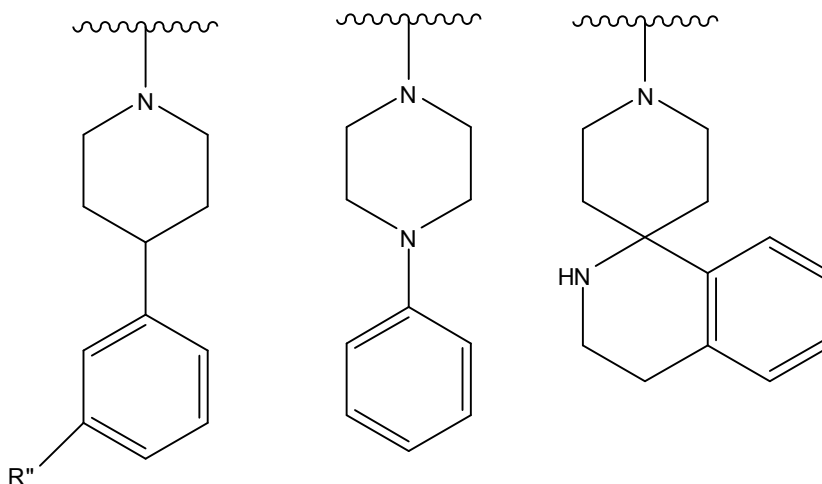
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que **R₃** representa un grupo seleccionado entre:



en las que **R₇** es:

- 10
- un átomo de hidrógeno;
 - un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado;
 - un grupo -C(=O)H;
 - un -(CH₂)_p-NR_{7a}R_{7b} siendo **p** 0, 1, 2 o 3 o un -(CH)R_{7c}R_{7d};

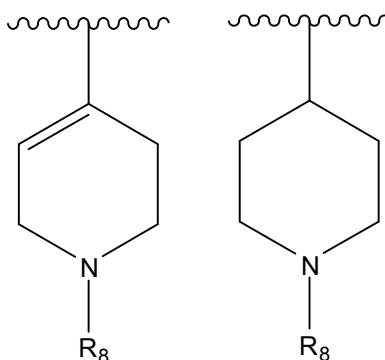
15 en las que **R_{7a}** y **R_{7b}**, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C₁₋₆ ramificado o no ramificado; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; un grupo bencilo sustituido opcionalmente con un halógeno; un grupo fenetilo; un -(CH₂)-ciclopropilo; un grupo hidroxietoxietilo; un -OH; un grupo C(=O)H; un grupo piridinilmetilo; o **R_{7a}** y **R_{7b}**, junto con el nitrógeno puente, representan una de las siguientes estructuras:



en las que R'' es un hidrógeno o un grupo -OH;

y en las que R_{7c} y R_{7d} , independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno, un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado; o un radical alcoxi C_{1-6} .

- 5 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_3 representa un grupo seleccionado entre:



en las que R_8 es un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado; un grupo *terc*-butiloxicarbonilo; un grupo bencilo; o un grupo fenetilo.

- 10 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_3 es un $-C(=O)OR_9$ en la que R_9 es un átomo de hidrógeno o un radical C_{1-6} alquilo lineal o ramificado.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de la siguiente lista:

[1] metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahydro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-

- fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- [2] (*R*)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- [3] (*S*)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- 5 [4] metil(2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- [5] (2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- 10 [6] metil(2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [7] metil(3-metil-2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)butil)carbamato de *terc*-butilo;
- [8] metil(2-(4-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- 15 [9] metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- [10] (*R*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- 20 [11] (*S*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- [12] metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [13] (*R*)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 25 [14] (*S*)-metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [15] metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 30 [16] (*R*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [17] (*S*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [18] metil(2-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-1-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- 35 [19] metil(2-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-1-feniletil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [20] metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 40 [21] bencil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [22] metil(2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo;
- [23] metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 45 [24] metil(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenetil)carbamato de *terc*-butilo;
- [25] metil(2-metil-2-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 50 [26] metil(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)carbamato de *terc*-butilo;
- [27] 3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- [28] 4-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-4-fenilpiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 55 [29] 9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [30] 9-etil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [31] 9-metil-6-(3-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [32] 6-(3-metoxifenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [33] 3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)benzonitrilo;
- [34] 6-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [35] 6-(3-bromofenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [36] 6-(3-(2-hidroxietil)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;

- [37] 6-(4-metoxifenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [38] 6-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [39] metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 5 [40] ((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [41] bencil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [42] 6-(3-(4-(dietoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [43] metil(2-(1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)carbamato de *terc*-butilo;
- [44] metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 15 [45] metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [46] metil((1-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-imidazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [47] metil((5-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 20 [48] metil(3-(2-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- [49] metil(4-metil-3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)oxi)pentil)carbamato de *terc*-butilo;
- 25 [50] metil(3-((3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)oxi)butil)carbamato de *terc*-butilo;
- [51] metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [52] metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- 30 [53] metil(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-3-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [54] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [55] 4-(3-(4-etil-5-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il)fenil)-8-(etilamino)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [56] (3-(3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [57] (3-((3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 40 [58] (3-(3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [59] (3-(3-(8-(dimetilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- 45 [60] (3-((3-(8-(etilamino)-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-4-il)fenil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [61] (2-fluoroetil)(3-(3-(9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [62] metil(2-(3-((9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- 50 [63] metil(2-(4-((9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- [64] metil(4-((9-metil-2-(metiltio)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)bencil)carbamato de *terc*-butilo;
- 55 [65] (*R*)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [66] *N*-etil-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-2-amina;
- [67] *N*-etil-6-(3-metoxibencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-2-amina;
- 60 [68] *N*-etil-6-(4-metoxibencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-2-amina;
- [69] (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [70] (*R*)-(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 65 [71] (*S*)-(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;

- [72] (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [73] (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)carbamato de *terc*-butilo;
- 5 [74] (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [75] (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-metilbutil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [76] (2-(4-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 10 [77] (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [78] (*R*)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 15 [79] (*S*)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [80] (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [81] (*R*)-(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 20 [82] (*S*)-(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [83] (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 25 [84] (*R*)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [85] (*S*)-(3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [86] (2-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-1-feniletil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 30 [87] (2-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [88] (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 35 [89] bencil(3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [90] (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [91] (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 40 [92] (3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenetil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [93] (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-2-metilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 45 [94] (3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [95] 3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)pirrolidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- 50 [96] 4-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)bencil)oxi)-4-fenilpiperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- [97] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [98] 2-(isobutilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [99] 2-((2-metoxietil)amino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [100] 9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(metilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [101] 2-amino-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [102] 2-(bencilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [103] 2-(ciclohexilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [104] 2-(bencil(metil)amino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;

- [105] 9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(fenetilamino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [106] 9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [107] 9-etil-2-(etilamino)-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [108] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-3-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [109] 2-(etilamino)-6-(3-metoxifenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [110] 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzonitrilo;
- [111] 6-(3-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [112] 2-(etilamino)-6-(3-(2-hidroxietil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [113] 2-(etilamino)-6-(3-(2-hidroxietil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [114] 2-(etilamino)-6-(4-metoxifenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [115] 6-(4-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [116] ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 20 [117] ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [118] bencil((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [119] 6-(3-(4-(dietoximetil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [120] (2-(1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)etil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [121] ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 30 [122] ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-pirazol-4-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [123] ((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1H-imidazol-4-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [124] ((5-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 35 [125] (3-(2-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [126] (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)oxi)-4-metilpentil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 40 [127] (3-((3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)oxi)butil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [128] (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [129] (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(piridin-3-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 45 [130] (*R*)-(3-((3-(2-amino-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [131] (*R*)-(3-((3-(2-dimetilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 50 [132] (*R*)-metil(3-((3-(9-metil-2-(metilamino)-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)oxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- [133] (3-(3-(2-(dimetilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [134] (3-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(2-fluoroetil)carbamato de *terc*-butilo;
- 55 [135] (2-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [136] (2-(4-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)fenoxi)-2-feniletil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 60 [137] (4-((2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)metil)bencil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [138] (*R*)-(3-((3-(2-metoxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [139] (3-(3-(2-metoxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)oxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 65 [140] (*R*)-(3-((3-(2-hidroxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)oxi)-3-

- fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [141] 3-((3-(2-hidroxi-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)benciloxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- 5 [142] (*R*)-3-((3-(2,9-dimetil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)benciloxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [143] 3-((3-(2,9-dimetil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)benciloxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de *terc*-butilo;
- [144] 3-((3-(2,9-dimetil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- 10 [145] (*R*)-metil(3-((3-(9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)benciloxi)-3-fenilpropil)carbamato de *terc*-butilo;
- [146] metil(3-((3-(9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)benciloxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de *terc*-butilo;
- [147] metil(3-(3-(9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- 15 [148] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [149] (*R*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [150] (*S*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [151] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [152] (*R*)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [153] (*S*)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [154] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [155] 9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [156] 6-(3-(2-(amino-1-feniletoksi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [157] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((1-(metilamino)propan-2-il)oxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [158] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-metil-1-(metilamino)butan-2-il)oxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [159] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [160] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [161] (*R*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [161] (*S*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [163] 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [164] (*R*)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [165] (*S*)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [166] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-2-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [167] 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-2-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [168] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [169] 6-(3-(3-(bencilamino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [170] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)etoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [171] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)propil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [172] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)etil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [173] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-metil-1-(metilamino)propan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [174] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((metilamino)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;

- [175] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(pirrolidin-3-iloksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [176] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((4-fenilpiperidin-4-il)oksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [177] 2-(etilamino)-6-(3-hidroxifenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 5 [178] 2-(etilamino)-6-(4-hidroxifenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [179] 9-metil-2-(metiltio)-6-(3-(((4-fenilpiperidin-4-il)oksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [180] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metilamino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 10 [181] 6-(3-(4-(aminometil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [182] 6-(3-(4-(bencilamino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [183] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(2-(metilamino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 15 [184] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((4-((metilamino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [185] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metilamino)metil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 20 [186] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metilamino)metil)-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [187] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(5-((metilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [188] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 25 [189] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((4-metil-1-(metilamino)pentan-3-il)oksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [190] 9-metil-6-(3-(((4-metil-1-(metilamino)pentan-3-il)oksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 30 [191] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((4-(metilamino)butan-2-il)oksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [192] 9-metil-6-(3-(((4-(metilamino)butan-2-il)oksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [193] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(piridin-2-il)propoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 35 [194] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(piridin-3-il)propoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [195] (*R*)-2-amino-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 40 [196] (*R*)-2-(dimetilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [197] (*R*)-9-metil-2-(metilamino)-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [198] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 45 [199] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [200] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 50 [201] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [202] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((metilamino)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [203] (*R*)-*N*-etil-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-2-amina;
 55 [204] (*R*)-2-metoksi-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [205] (*R*)-2-hidroxi-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [206] (*R*)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 60 [207] (*R*)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 [208] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
 65 [209] (*R*)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;

- [210] (S)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [211] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [212] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [213] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [214] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [215] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [216] (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [217] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [218] (R)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [219] (S)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [220] 2-(etilamino)-6-(3-(3-((2-fluoroetilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [221] 2-metoxi-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [222] 2-hidroxi-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [223] 2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [224] 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [225] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [226] 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [227] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [228] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [229] 8-(dimetilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [230] 2-(dimetilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [231] 2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [232] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [233] 4-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-3,6-dihidropiridino-1(2H)-carboxilato de *terc*-butilo;
- 50 [234] 4-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)piperidino-1-carboxilato de *terc*-butilo;
- [235] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(piperidin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [236] (R)-6-(3-((3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [237] (S)-6-(3-((3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [238] 6-(3-(3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [239] 6-(3-(2-(dimetilamino)-1-feniletoksi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [240] 6-(3-(3-(bencil(metil)amino)propil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [241] 6-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [242] 6-(3-(4-((dimetilamino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [243] 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1H-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-

- pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [244] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenetil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-
 pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [245] 6-(3-(4-((bis(ciclopropilmetil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-
 5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [246] 6-(3-(4-(((ciclopropilmetil)(metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-
 tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [247] 6-(3-(4-(2-(bencil(metil)amino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-
 pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [248] 6-(3-(4-(2-(dimetilamino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-
 pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [244] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(2-(metil(fenetil)amino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-
 pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [250] 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-
 5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [251] 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-
 pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [252] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenetil)amino)metil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-
 pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [253] 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-
 pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [254] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenetil)amino)metil)-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-
 pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [255] 6-(3-(5-((bencil(metil)amino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-
 pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [256] 6-(3-(3-(bencil(metil)amino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-
 e][1,4]diazepin-5-ona;
 [257] 6-(3-(3-(dimetilamino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-
 ona;
 [258] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metil(fenetil)amino)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-
 e][1,4]diazepin-5-ona;
 [259] 6-(3-(1-bencilpiperidin-4-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [260] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(1-metilpiperidin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [261] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(1-fenetilpiperidin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-
 ona;
 [262] 6-(3-((1-(bencil(metil)amino)propan-2-il)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-
 e][1,4]diazepin-5-ona;
 [263] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((1-(metil(fenetil)amino)propan-2-il)oxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-
 e][1,4]diazepin-5-ona;
 [264] 6-(3-(2-(bencil(metil)amino)etoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-
 5-ona;
 [265] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metil(fenetil)amino)etoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-
 e][1,4]diazepin-5-ona;
 [266] 6-(3-((1-bencilpirrolidin-3-il)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-
 ona;
 [267] 6-(3-((1-(bencil(metil)amino)-3-metilbutan-2-il)oxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-
 pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [268] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-metil-1-(metil(fenetil)amino)butan-2-il)oxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-
 pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [269] 6-(3-(2-(bencil(metil)amino)etil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-
 5-ona;
 [270] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metil(fenetil)amino)etil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-
 5-ona;
 [271] 9-metil-6-(3-(((1-metil-4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-
 e][1,4]diazepin-5-ona;
 [272] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((1-metil-4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-
 e][1,4]diazepin-5-ona;
 [273] 2-(etilamino)-6-(3-(4-(((2-(2-hidroxi)etoxi)etil)(metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-
 tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [274] 4-metilbencenosulfonato de 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-
 6-il)fenetilo;
 [275] 2-(etilamino)-6-(3-(2-(4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)etil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-
 e][1,4]diazepin-5-ona;
 [276] (*R*)-9-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenetil)-4-
 isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
 [277] (1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-1,2,3-

- triazol-4-carbaldehído;
- [278] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [279] 2-(etilamino)-6-(3-(4-((3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [280] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [281] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [282] 6-(3-(4-((3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [283] 6-(3-(4-((3,4-dihidro-2*H*-espiro[isquinolino-1,4'-piperidin]-1'-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [284] (*R*)-9-((1-(3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)fenil)-1*H*-1,2,3-triazol-4-il)metil)-4-isopropil-2-metil-1-oxa-4,9-diazaespiro[5.5]undecan-3-ona;
- [285] 6-(3-(4-((ciclopropilmetil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [286] 2-(etilamino)-6-(3-(4-((etilamino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [287] 2-(etilamino)-6-(3-(4-(((4-fluorobencil)(metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [288] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(piridin-2-il)metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [289] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(piridin-3-il)metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [290] 2-(etilamino)-6-(3-(4-((2-(2-hidroxietil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [291] 6-(3-(4-((4-dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [292] 6-(3-(4-((4-dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [293] 6-(3-(4-((4-dimetilamino)-4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [294] 6-(3-(4-((4-dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [295] 6-(3-(4-((4-dimetilamino)-4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [296] 6-(3-(4-((4-dimetilamino)-4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [297] (3-(3-(8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [298] (S)-(3-(3-(8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [299] (S)-(3-(4-((8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)metil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [300] (3-(3-(8-cloro-1-metil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *tert*-butilo;
- [301] (S)-(3-(4-((1,8-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)metil)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [302] (3-(3-(1,8-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)fenoxi)-3-(tiofen-2-il)propil)(metil)carbamato de 2-(trimetilsilil)etilo;
- [303] (3-(3-(1,8-dimetil-5-oxo-1,2,3,5-tetrahidro-4*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-4-il)bencil)oxi)-3-fenilpropil)(metil)carbamato de *tert*-butilo;
- [304] (S)-8-amino-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [305] (S)-8-amino-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [306] 1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [307] 1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [308] (S)-1,8-dimetil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [309] 3-(2-(etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-6-il)benzoato de metilo;
- [310] 2-(etilamino)-6-(3-(2-hidroxietil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;
- [311] 6-(3-bromofenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-*e*][1,4]diazepin-5-ona;

- [312] 6-(3-(4-(Dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [313] ácido 3-(2-(Etilamino)-9-metil-5-oxo-5,7,8,9-tetrahidro-6H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-6-il)benzoico;
- 5 [314] 6-(3-(4-(Dimetilamino)-4-fenilpiperidina-1-carbonil)-fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]- diazepin-5-ona;
- [315] 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [316] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [317] 1-metil-4-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [318] 9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [319] 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [320] 9-metil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [321] 9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [322] 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [323] 1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [324] (R)-8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [325] (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [326] (S)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [327] (R)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [328] 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [329] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [330] 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [331] (S)-8-metoxi-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [332] (S)-2-amino-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [333] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [334] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [335] 2-(bencilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [336] 9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [337] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [338] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [339] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [340] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [341] (R)-9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [342] (R)-9-metil-2-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [343] (R)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [344] (R)-2-(((5-fluoropiridin-2-il)metil)(metil)amino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [345] 2-(etilamino)-6-(3-((3-((2-fluoroetil)amino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;

- [346] (S)-2-amino-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [347] (R)-2-amino-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [348] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [349] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [350] (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona
- [351] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [352] (S)-2-amino-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [353] 2,9-dimetil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [354] 2-etil-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [355] 2,9-dimetil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [356] (R)-2-etil-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [357] (R)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [358] (S)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [359] (S)-2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [360] (R)-2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [361] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [362] 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [363] (R)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [364] (S)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [365] 9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [366] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [367] 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [368] 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [369] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [370] 9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [371] 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [372] 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [373] 9-metil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [374] 9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [375] (S)-2-metoksi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [376] 6-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-2-metoksi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [377] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [378] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [379] (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [380] (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-

- e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [381] 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [382] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [383] (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [384] (S)-8-(dimetilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [385] (S)-8-metoksi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [386] (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [387] 2-metoksi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [388] 2-metoksi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(3-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [389] (S)-1-etil-8-metoksi-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [390] 2-metoksi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiazol-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [391] (S)-1-etil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [392] 2-metoksi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(5-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [393] (S)-2-metoksi-9-metil-6-(3-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [394] (S)-6-(3-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoksi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [395] (S)-9-etil-2-metoksi-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [396] 2-metoksi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(4-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [397] (S)-2-metoksi-9-metil-6-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [398] (S)-9-etil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [399] (S)-9-fluoro-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [400] (S)-9-cloro-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [401] (S)-6-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoksi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [402] (S)-2-metoksi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [403] (S)-6-(4-fluoro-2-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoksi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [404] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [405] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [406] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [407] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [408] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [409] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [410] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [411] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [412] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [413] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-

- e][1,4]diazepin-5-ona;
 [414] (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [415] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 5 [416] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [417] (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 10 [418] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [419] (S)-2-(dimetilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [420] (S)-2-amino-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 15 [421] 2,9-dimetil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [422] 2,9-dimetil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 20 [423] 2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [424] 2,9-dimetil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [425] 2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 25 [426] 2-etil-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [427] (R)-2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 30 [428] (S)-2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [429] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [430] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [431] 9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 35 [432] 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [433] (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [434] (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 40 [435] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [436] (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [437] (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 45 [438] 6-(3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)etil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [439] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(piperidin-1-il)etoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 50 [440] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-morfolinoetoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [441] 6-(3-(5-((4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [442] 6-(3-(5-((4-(dimetilamino)-4-(3-hidroksifenil)piperidin-1-il)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 55 [443] 6-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [444] 4-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-8-metoksi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [445] 4-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 60 [446] 6-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-2-metoksi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [447] 6-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 65 [448] 4-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-8-metoksi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;

- [449] 4-(4-(1-(3-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [450] 6-(4-(1-(4-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [451] 6-(4-(1-(4-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [452] 4-(4-(1-(4-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-8-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [453] 4-(4-(1-(4-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [454] 6-(4-(1-(2-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [455] 6-(4-(1-(2-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [456] 4-(4-(1-(2-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [457] 6-(4-(1-(3-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [458] 6-(4-(1-(3-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [459] 4-(4-(1-(3-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [460] 6-(4-(1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [461] 6-(4-(1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [462] 4-(4-(1-(4-clorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [463] (S)-8-metoxi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [464] 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(5-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [465] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(5-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [466] 8-metoxi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(5-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [467] 8-metoxi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [468] 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [469] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [470] (S)-4-(3-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [471] (S)-4-(3-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-8-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [472] (S)-6-(3-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [473] (S)-6-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [474] (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-8-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [475] (S)-4-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [476] (S)-8-metoxi-1-metil-4-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [477] (S)-1-metil-4-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [478] (S)-9-metil-6-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [479] (S)-6-(3-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [480] (S)-6-(3-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [481] (S)-4-(3-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;

[482] (S)-6-(2-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoxi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;

[483] (S)-6-(2-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;

5 [484] (S)-4-(2-cloro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;

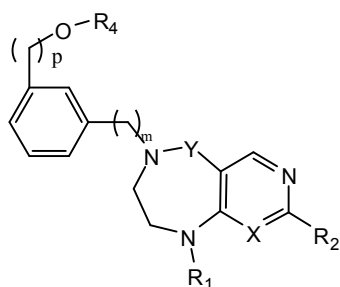
[485] (S)-2-etoxi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;

10 [486] (S)-8-metoxi-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;

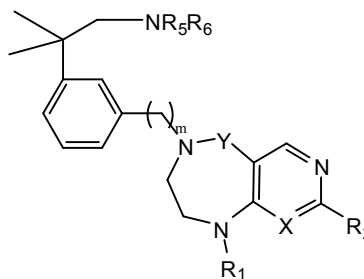
[487] (S)-1-isopropil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona; y

[488] (S)-9-isopropil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona.

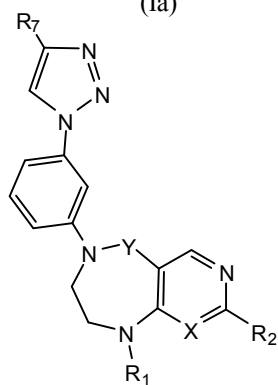
15 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una de las siguientes fórmulas (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If) o (Ig):



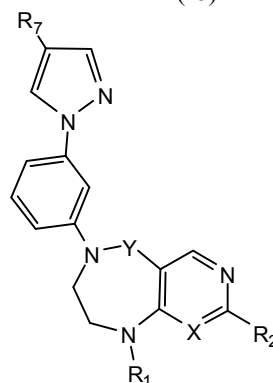
(Ia)



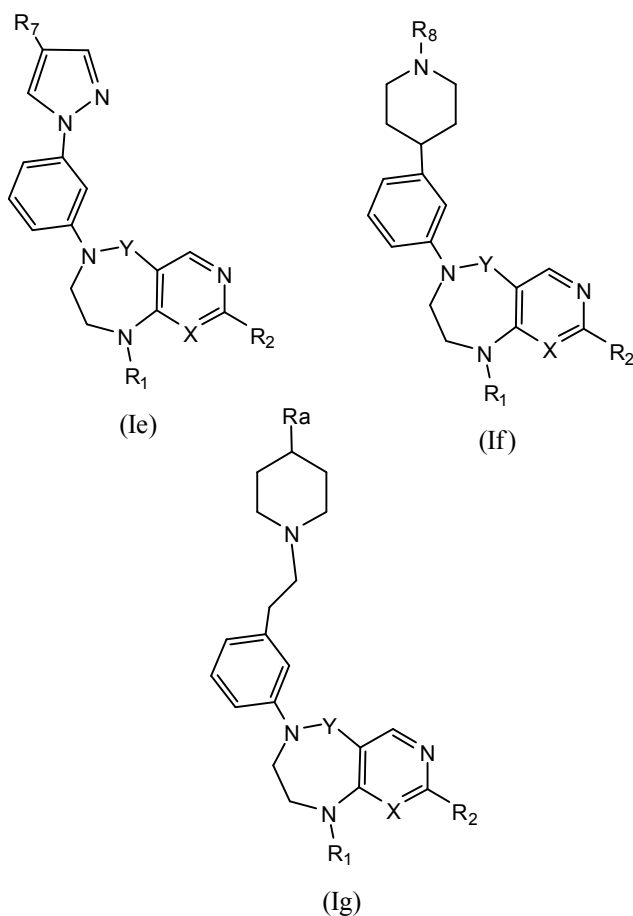
(Ib)



(Ic)

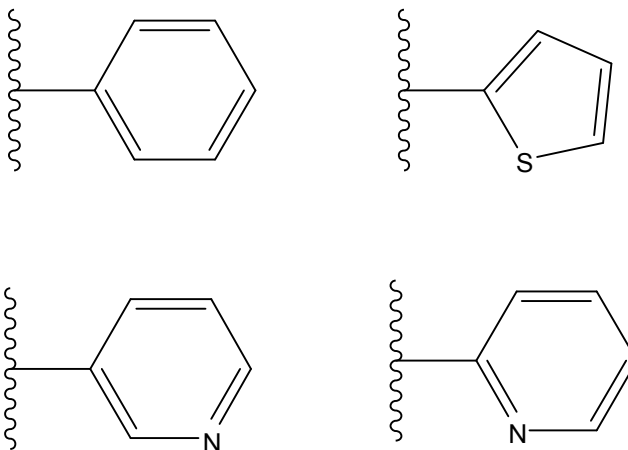


(Id)



en las que **X**, **Y**, **R₁**, **R₂**, **m** y **p** son tal como se han definido en la reivindicación 1;
R₄ representa un resto $-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$ o un $-\text{CH}_2-\text{CHR}_{4a}\text{R}_{4b}$ en las que

R_{4a} es un grupo seleccionado entre:

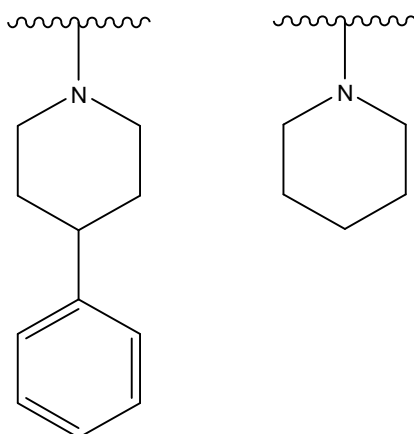


5

y **R_{4b}** representa un resto $-(\text{CH}_2)_j-\text{NR}_{4b'}\text{R}_{4b''}$ siendo **j** 0, 1, 2 o 3 y **R_{4b'}** y **R_{4b''}** son, independientemente el uno del otro, un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado; o un grupo fenilo;

R₅ y **R₆** son independientemente un átomo de hidrógeno o un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado;
R₇ es un resto $-(\text{CH}_2)_p-\text{NR}_{7a}\text{R}_{7b}$ siendo **p** 0, 1, 2 o 3 y en la que

10 **R_{7a}** y **R_{7b}**, independientemente el uno del otro, representan un átomo de hidrógeno; un radical alquilo C_{1-6} ramificado o no ramificado; un grupo bencilo sustituido opcionalmente con un halógeno, un grupo fenilo; un grupo $-(\text{CH}_2)$ -ciclopropilo; un grupo piridinilmetilo; o
R_{7a} y **R_{7b}**, junto con el nitrógeno puente, forman una de las siguientes estructuras:



R_s es un grupo fenetilo; y

R_a es un grupo fenilo sustituido opcionalmente con un grupo -OH.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, seleccionado del siguiente grupo:

- 5 [148] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [149] (*R*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 10 [150] (*S*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [151] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [152] (*R*)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 15 [153] (*S*)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [154] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 20 [156] 6-(3-(2-(amino-1-feniletoksi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [159] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [160] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 25 [161] (*R*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [161] (*S*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [163] 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 30 [164] (*R*)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [165] (*S*)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 35 [166] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-2-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [167] 9-metil-6-(3-((2-(metilamino)-2-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 40 [169] 6-(3-(3-(bencilamino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [173] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-metil-1-(metilamino)propan-2-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [176] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 45 [179] 9-metil-2-(metiltio)-6-(3-(((4-fenilpiperidin-4-il)oxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [182] 6-(3-(4-((bencilamino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [183] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(2-(metilamino)etil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-

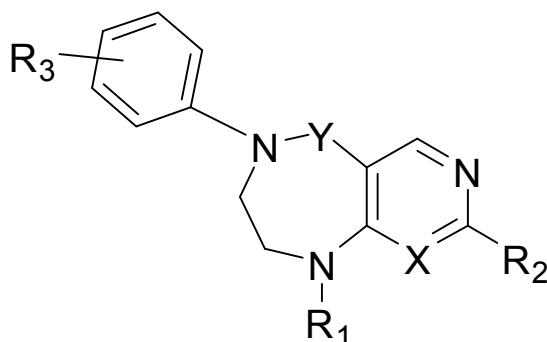
- e][1,4]diazepin-5-ona;
 [193] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(piridin-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [194] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(piridin-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 5 [195] (*R*)-2-amino-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [196] (*R*)-2-(dimetilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 10 [197] (*R*)-9-metil-2-(metilamino)-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [198] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [199] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 15 [201] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [203] (*R*)-*N*-etil-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-2-amina;
 20 [204] (*R*)-2-metoksi-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [205] (*R*)-2-hidroxi-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 25 [206] (*R*)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [207] (*R*)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [208] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 30 [209] (*R*)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [210] (*S*)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 35 [211] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [212] (*R*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [213] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 40 [214] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [215] (*R*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 45 [216] (*S*)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [217] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [218] (*R*)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 50 [219] (*S*)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [220] 2-(etilamino)-6-(3-(3-(2-fluoroetilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [221] 2-metoksi-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 55 [222] 2-hidroxi-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [223] 2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 60 [224] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [225] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [226] 9-metil-6-(3-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 65 [227] 8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-

- e][1,4]diazepin-5-ona;
- [229] 8-(dimetilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [230] 2-(dimetilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [231] 2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [232] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [236] (*R*)-6-(3-((3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [237] (*S*)-6-(3-((3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [238] 6-(3-(3-(dimetilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [239] 6-(3-(2-(dimetilamino)-1-feniletoksi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [240] 6-(3-(3-(bencil(metil)amino)propil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [241] 6-(3-(3-(dimetilamino)propil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [242] 6-(3-(4-((dimetilamino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [243] 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [244] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenetil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [246] 6-(3-(4-(((ciclopropilmetil)(metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [251] 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [252] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenetil)amino)metil)-1*H*-pirazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [253] 6-(3-(4-((bencil(metil)amino)metil)-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [254] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(fenetil)amino)metil)-1*H*-imidazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [256] 6-(3-(3-(bencil(metil)amino)propoxi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [261] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(1-fenetilpiperidin-4-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [264] 6-(3-(2-(bencil(metil)amino)etoksi)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [265] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(metil(fenetil)amino)etoksi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [271] 9-metil-6-(3-(((1-metil-4-fenilpiperidin-4-il)oksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [272] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(((1-metil-4-fenilpiperidin-4-il)oksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [275] 2-(etilamino)-6-(3-(2-(4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)etil)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [278] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((4-fenilpiperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [279] 2-(etilamino)-6-(3-(4-((4-(3-hidroxifenil)piperidin-1-il)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [281] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-(piperidin-1-ilmetil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [285] 6-(3-(4-(((ciclopropilmetil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [287] 2-(etilamino)-6-(3-(4-(((4-fluorobencil)(metil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [288] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [289] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(4-((metil(piridin-2-ilmetil)amino)metil)-1*H*-1,2,3-triazol-1-il)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [304] (*S*)-8-amino-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-pirido[4,3-

- e][1,4]diazepin-5-ona;
 [305] (S)-8-amino-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 5 [307] 1,8-dimetil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [308] (S)-1,8-dimetil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)encil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [315] 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 10 [316] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [321] 9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [322] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 15 [323] 1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [325] (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 20 [326] (S)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [327] (R)-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [328] 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 25 [329] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [330] 9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 30 [331] (S)-8-metoksi-1-metil-4-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [333] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [334] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 35 [335] 2-(encilamino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [336] 9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 40 [340] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [341] (R)-9-metil-2-(metil(piridin-2-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [342] (R)-9-metil-2-(metil(piridin-3-ilmetil)amino)-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 45 [343] (R)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-2-((piridin-2-ilmetil)amino)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [344] (R)-2-((5-fluoropiridin-2-il)metil)(metil)amino)-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 50 [347] (R)-2-amino-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [348] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [349] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 55 [350] (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [351] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 60 [352] (S)-2-amino-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [353] 2,9-dimetil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 [354] 2-etil-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
 65 [355] 2,9-dimetil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-

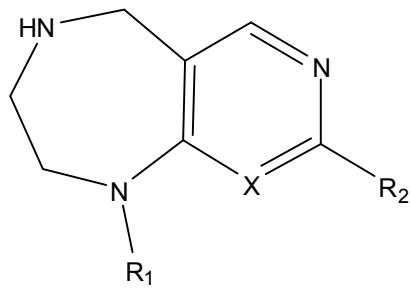
- ona;
- [356] (R)-2-etil-9-metil-6-(3-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [357] (R)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [358] (S)-2,9-dimetil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [360] (R)-2,9-dimetil-6-(3-((3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)metil)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [364] (S)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [366] 9-metil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [367] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [368] 9-metil-6-(2-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [369] 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [372] 9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [374] 6-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-2-metoksi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [375] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [378] (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-(metiltio)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [379] 1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [380] (S)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [381] (S)-8-(etilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [382] (S)-8-(dimetilamino)-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [383] (S)-8-metoksi-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [384] (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [385] 2-metoksi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-3-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [386] 2-metoksi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(3-metiltiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [387] (S)-1-etil-8-metoksi-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [388] 2-metoksi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiazol-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [389] (S)-1-etil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [391] (S)-2-metoksi-9-metil-6-(3-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 50 [392] (S)-6-(3-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoksi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [395] (S)-2-metoksi-9-metil-6-(2-metil-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 55 [396] (S)-9-etil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [397] (S)-9-fluoro-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [398] (S)-9-cloro-1-metil-4-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 60 [399] (S)-6-(2-fluoro-4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoksi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [400] (S)-2-metoksi-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 65 [401] (S)-6-(4-fluoro-2-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-2-metoksi-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;

- [402] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [405] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 5 [406] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [408] 2-(etilamino)-9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [411] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 10 [413] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [414] 2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 15 [415] (S)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [416] (R)-2-(etilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 20 [417] (S)-2-(dimetilamino)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [418] (S)-2-amino-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [419] 2,9-dimetil-6-(2-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 25 [420] 2,9-dimetil-6-(4-((3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [422] 2,9-dimetil-6-(2-((2-(metilamino)-1-feniletoksi)metil)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [423] 2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 30 [425] (R)-2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [426] (S)-2,9-dimetil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 35 [427] 9-metil-6-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [428] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [430] 9-metil-6-(2-(2-(metilamino)-1-feniletoksi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [433] 9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 40 [434] (S)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [435] (R)-9-metil-6-(4-(3-(metilamino)-1-(tiofen-2-il)propoxi)bencil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- 45 [436] 6-(3-(2-(4-(dimetilamino)-4-fenilpiperidin-1-il)etil)fenil)-2-(etilamino)-9-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona;
- [437] 2-(etilamino)-9-metil-6-(3-(2-(piperidin-1-il)etoxi)fenil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-pirimido[4,5-e][1,4]diazepin-5-ona; y
- [442] 4-(4-(1-(2-fluorofenil)-3-(metilamino)propoxi)bencil)-8-metoxi-1-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-pirido[4,3-e][1,4]diazepin-5-ona.
- 50 11. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I'):

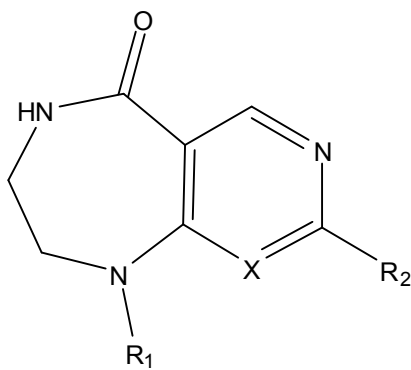


(I')

que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (VII) o fórmula (IV):



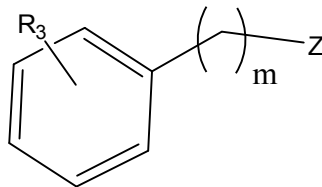
(VII)



(IV)

5

y un compuesto de fórmula (VIII):

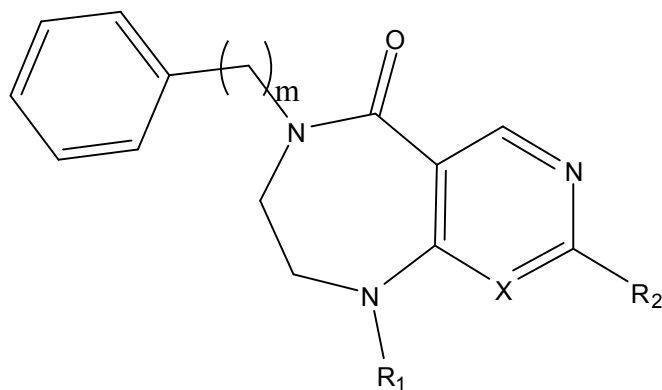


(VIII)

10

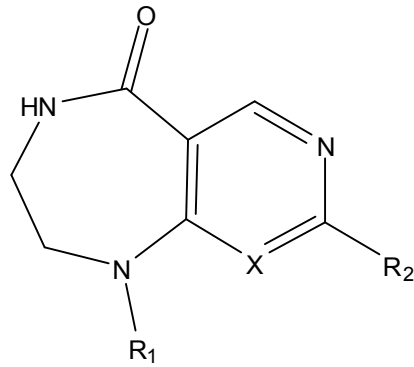
en las que R_1 , R_2 , R_3 , X e Y son tal como se han definido en la reivindicación 1, m es 0 y Z es un grupo saliente adecuado.

12. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I''):



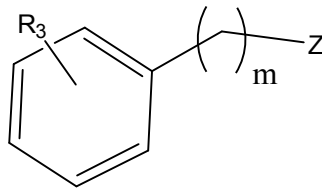
(I'')

que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (IV):



(IV)

y un compuesto de fórmula (VIII):

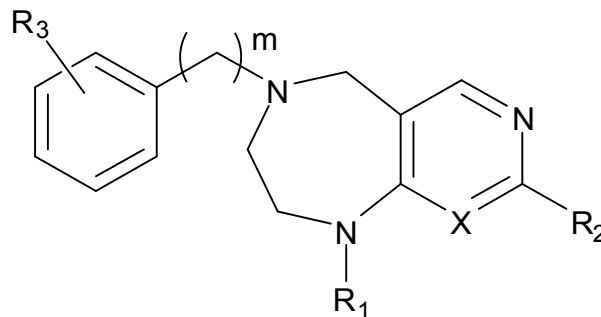


(VIII)

5

en las que R_1 , R_2 , R_3 y X son tal como se han definido en la reivindicación 1, m representa 1 o 2 y Z representa un grupo saliente adecuado.

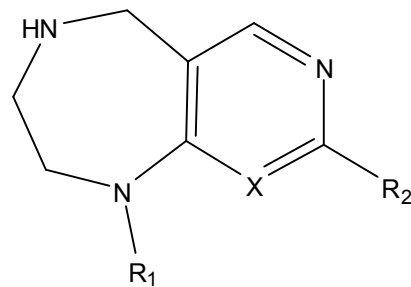
13. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula general (I'''):



(I''')

10

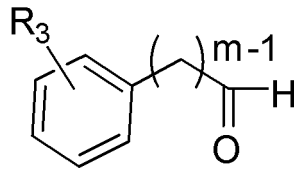
que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula (VII):



(VII)

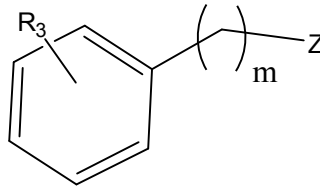
y bien:

15 a) un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

o
b) un compuesto de fórmula (VIII):



(VIII)

5

en las que **R₁**, **R₂**, **R₃** y **X** son tal como se han definido en la reivindicación 1, m es 1 o 2 y Z es un grupo saliente adecuado.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como medicamento.

10 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, para uso en el tratamiento y / o profilaxis del dolor, que incluye dolor neuropático, dolor inflamatorio y dolor crónico u otras afecciones dolorosas que implican alodinia y / o hiperalgesia, depresión, ansiedad y trastorno por déficit de atención / hiperactividad (TDAH).

15 16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula general (I) de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, o una sal, estereoisómero o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.