



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

- 21 EXPEDIENTE N° **03-47651**
- 54 TÍTULO Derivados de tetrahidrobenzazepina útiles como moduladores de los receptores de D₂ de dopamina (Agentes Antipsicóticos).
- 51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K31/55, D₂D403/12
- 71 SOLICITANTE SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.
DOMICILIO 980 Great West Road, Brentford Middx
1WB 9GS, Reino Unido.
- 74 APODERADO CARLOS R. OLARTE
- 22 BOGOTÁ, D. C. Mayo 5 de 2003

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 047651 00

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 83047651 00000000

Folios: 139

Fecha (AMB): 2003-06-05 16:47:05

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 0028 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)

Nombre: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

Dirección: 980 Great West Road, Brentford Middx TW8 9GS, Reino Unido.

Nacionalidad o Domicilio: Británica

Lugar de Constitución: Reino Unido

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Avda 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 634-1500

Fax: 376-2211

E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79.782.747 Bta

TP 74.295

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Michael Stewart Hadley, Andrew P. Lightfoot; Gregor James Macdonald, Geoffrey Stamp.

Dirección: New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, Gran Bretaña.

Nacionalidad o Domicilio: Británica.

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/13140

Fecha Noviembre 12, 2001

Publicación Internacional No. WO 02/40471

Fecha Mayo 23, 2002

⑥

Título (54)

DERIVADOS DE TETRAHIDROBENZAZEPINA ÚTILES COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES DE D3 DE DOPAMINA (AGENTES ANTIPSICÓTICOS)

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/55 ; C07D 403/12

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

GB

GB

(32) Fecha

Noviembre 14, 2000

Diciembre 20, 2000

(31) Número de Solicitud

0027784.8

0031082.1

⑨

Comprobante de pago No. 33,798

Fecha Mayo 15, 2003

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 de Btá T.P. 74295

4³

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03047631 00000000 Folios: 159
Fecha (UMB): 2003-06-05 16:47:05
NIT : 800176009 Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE HACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 33,798
FECHA : MAYO 15 DE 2003

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	030-00110-6	13227941	15/05/2003	25,300,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. CONTABILISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia.

APOSTILLA EN PODER DE SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

CERTIFICADO DE NOTARIO PUBLICO DE DE PINNA:

En español firmado el 18 de octubre de 2002 por James Kerr Milligan

Notario Público de Londres, Inglaterra -

Sello en alto relieve del Notario De Pinna.

Al reverso:

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País : Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
Este documento Público

2. ha sido firmado por James Kerr Milligan

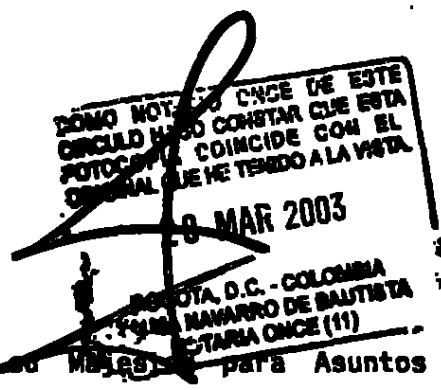
3. Quien ejerce funciones de Notario Público

4. lleva el sello de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. En Londres

6. El 18 de octubre de 2002.

7. Por el Secretario de Estado Principal de  para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad.

8. Bajo el No. G042110

9. Sello de la oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad.

10. Firma ilegible de J. Ireland- Por el Secretario de Estado

Si se usa este documento en un país no miembro de la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961, debe pasar por la sección consular de la misión que representa ese país.

PODER DE REPRESENTACIÓN DE SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

Bilingüe inglés, español firmado el 16 de octubre de 2002 en Brentford, Middlesex, Inglaterra por Peter John Giddings, como funcionario autorizado y apoderado.

Traducción fiel del documento en inglés, con copia en archivo. Bogotá 21-11-2002.

Marlén Neira C.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Yo, el infrascrito **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

QUE el Poder que se adjunta fue firmado en nombre y representación de la Sociedad inglesa denominada **"SMITHKLINE BEECHAM p.l.c."**, Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **2337959**, con domicilio social en **980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra**, por el Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la referida Sociedad;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el **12 de julio de 2002**, copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en Londres, el día de hoy dieciocho de octubre del año dos mil dos.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

COMO NOTARIA ONCE DE ESTE
CIRCULO NO COMPTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

20-MAR 2003

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
SALA NAVARRO DE BALTISTA
RE-TARIA ONCE (11)



COLOMBIA - C-25 DE 1961
LA COPIA DE ESTE DOCUMENTO
QUE SE TENDIO A LA VISTA
20 MAR 2003
BOGOTA, D.C. COLOMBIA
JUAN MANUEL DE BASTIDAS
NOTARIO PUBLICO (17)

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

- 1 Country United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

- 2 Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par
3 Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4 Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

- 5 at London/à Londres 6. the/le 18 October 2002
7 by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/num No **G042110**

- 9 Stamp
timbre 10. Signature. J Ireland



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961
it should be presented to the consular section of the mission representing that country

MEMBERS OF THE FIRM
BAKER & MCKENZIE

ATTORNEYS AT LAW

AV 62 No. 10-62, 6TH FLOOR
BOGOTA, D.C. COLOMBIA
TELEPHONE (57-1) 634-1500
FACSIMILE (57-1) 376-2211
NIT 860.068.840-3
OFFICE: BOGOTA@BAKERMKT.COM
WWW.BAKERMKT.COM

6

8

POWER OF ATTORNEY

PODER

The undersigned. **SmithKline Beecham p.l.c.**

La abajo firmada.

located in **980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
United Kingdom**

domiciliada en

declares that it hereby grants to

declara por el presente otorgar a

CARLOS REINALDO OLARTE ANDOR

CARLOS REINALDO OLARTE Y/O

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

a full and sufficient power of attorney to apply to the proper national officers and authorities for the issue of:

poder especial amplio y bastante para recabar de las oficinas y autoridades nacionales que correspondan, la obtención de:

Patents of Invention, Patents for Utility Models, Industrial Design Registrations, mergers, changes of name, assignments, filing and prosecution of oppositions, changes of address.

Patentes de Invención, Patentes de Modelo de Utilidad, Registro de Diseños Industriales, fusiones, cambios de nombre, cesiones, presentación y trámite de oposiciones, cambios de dirección.

to which end it empowers them to take all steps necessary before said authorities for the objects stated, to file petitions, prepare descriptions, make protests, declarations, appeals and objections, pay imposts, apply for certifications, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. To the said mandatories sufficient power is granted hereby to receive notifications for and on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the patents, and to do everything that may be required, before administrative or judicial officers of any class giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions if necessary.

a cuyo efecto los faculta para dar ante dichas autoridades, todos los pasos necesarios al objeto indicado, elevar solicitudes, formular descripciones, protestas, declaraciones, apelaciones y reclamos, oblar impuestos, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede a los expresados mandatarios poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de las patentes se presentaren y hacer cuanto fuere necesario, ante las autoridades administrativas o judiciales de cualquier orden, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y en caso necesario revocar dichas sustituciones.

Done and subscribed in

Dado y firmado en

Brentford, Middlesex, England

On the day day of (month)

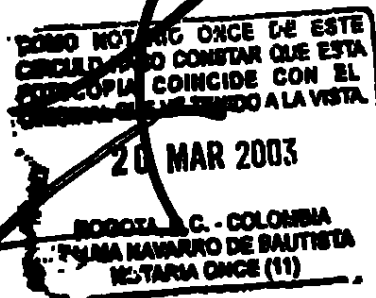
A los _____ días del mes de _____

16 OCT 2002

2002

2002

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official



Traducción ficial No. 03-240

Efectuada el día 19 de mayo de 2003, de un documento escrito en Inglés, al cual para su identificación se le estampa el sello de Sergio Andrés Rueda Iglesias, Traductor e Intérprete Oficial según consta en la Resolución 0138 expedida por el Ministerio de Justicia y del Derecho de Colombia el 11 de febrero de 2002.

Colombia

CESIÓN

MICHAEL STEWART HADLEY, ANDREW P LIGHTFOOT, GREGOR JAMES MACDONALD Y GEOFFREY STEMP, por medio de este documento cedemos a **SmithKline Beecham p.l.c.**, compañía constituida bajo las leyes de Inglaterra, domiciliada en el 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Reino Unido (en adelante denominada la CESIONARIA) todo nuestro derecho, título e intereses en nuestro invento para una nueva y útil mejora titulada, tal como mas ampliamente se establece y describe en: DERIVADOS DE TETRAHIDROBENZAZEPINA UTILES COMO MODULADORES DE RECEPTORES D3 DE DOPAMINA (AGENTES ANTI-PSICÓTICOS) en lo que respecta a la República de Colombia.

(Fdo.) Michael Stewart HADLEY

(Fdo.) Andrew P. LIGHTFOOT

(Fdo.) Gregor James MACDONALD

SERGIO ANDRÉS RUEDA IGLESIAS
C. C. 80.424 773
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
ESPAÑOL - INGLÉS / INGLÉS - ESPAÑOL
RESOLUCION No. 0138 DE FEBRERO 11, 2002
MINISTERIO DE JUSTICIA Y DEL DERECHO

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

9

1. **Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland**
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. **Has been signed by James Kerr Milligan**
a été signé par
3. **Acting in the capacity of Notary Public**
agissant en qualité de
4. **Bears the seal/stamp of The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

5. **at London/à Londres**

Certified/Attesté
6. the/le 09 May 2003

7. **by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /**
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. **Number/sous No G163408**

9. **Stamp:**
timbre:

10. **Signature: M. Monaghan**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

**If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it should be presented to the consular section of the mission representing that country.**

Yo, el infrascrito, **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

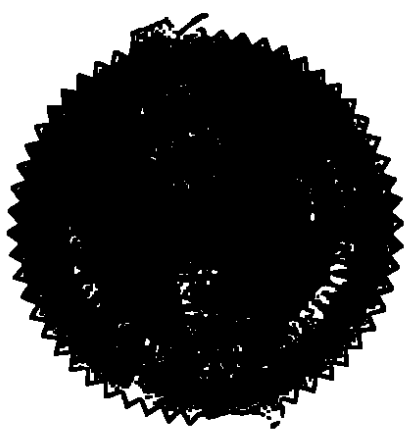
C E R T I F I C O:

QUE la Cesión que se adjunta fue firmada por los Señores Don **MICHAEL STEWART HADLEY**, titular de pasaporte británico número **035428592** expedido por la Agencia de Pasaportes del Reino Unido el día 22 de abril de 1999, Don **ANDREW PHILIP LIGHTFOOT**, titular de pasaporte británico número **014589420** expedido por la Agencia de Pasaportes del Reino Unido el día 28 de mayo de 1995, Don **GREGOR JAMES MACDONALD**, titular de pasaporte británico número **038379521** expedido por la Agencia de Pasaportes del Reino Unido el día 1 de abril de 2000 y Don **GEOFFREY STEMP**, titular de pasaporte británico número **452747749** expedido por la Agencia de Pasaportes del Reino Unido el día 18 de octubre de 2002.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy ocho de mayo del año dos mil tres.

[Handwritten signature]

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



ASSIGNMENT	CESION
MICHAEL STEWART HADLEY, ANDREW P LIGHTFOOT, GREGOR JAMES MACONALD AND GEOFFREY STEMPE By means of this document assign to SmithKline Beecham p.l.c. A company organized under the laws of British Domiciled in 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB (formerly New Horizons Court, Brentford, Middlesex, TW8 9EP, GB) (hereinafter referred to as the ASSIGNEE. All my (our) rights, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful improvement entitled and as fully set forth and described in: TETRAHYDROBENZAZEPINE DERIVATIVES USEFUL AS MODULATORS OF DOPAMINE D3 RECEPTORS (ANTIPSYCHOTIC AGENTS) So far as the Republic of Colombia is concerned. Place and date: X <u>Michael S Hadley</u> Michael Stewart HADLEY Place and date: X <u>Andrew P Lightfoot</u> Andrew P LIGHTFOOT Place and date: X <u>Gregor James Macdonald</u> Gregor James MACDONALD Place and date: Harlow, UK. 30 April 2003 X <u>Geoffrey Stemp</u> Geoffrey STEMPE	por medio de la present cedo (cedemos) a una _____ organizada baja las leyes de domiciliada en (de ahora en adelante el CESIONARIO), todos mis (nuestros) derechos, titulo e interes sobre mi (nuestra) invencion tal como describe en: En lo que concierne a la Republica de Colombia.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
23 May 2002 (23.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/40471 A2(51) International Patent Classification⁷: C07D 403/12,
401/14, 405/14, 409/14, 443/14, 413/12, 405/12, 405/12,
417/12, 403/14, 403/14, 435/04, 223/16, 403/04, A61K
31/55, A61P 25/18Essex CM19 5AW (GB). STEMPE, Geoffrey [GB/GB];
GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).

(21) International Application Number: PCT/EP01/13140

(74) Agent: THOMPSON, Clive, Berensford; GlaxoSmithK-
line, Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great
West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).(22) International Filing Date:
12 November 2001 (12.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0027784.8 14 November 2000 (14.11.2000) GB
0031082.1 20 December 2000 (20.12.2000) GB(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CO~~ CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).(71) Applicant (*for all designated States except US*):
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. [GB/GB]; New
Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): HADLEY, Michael,
Stewart [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers
Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19
5AW (GB). LIGHTFOOT, Andrew, P. [GB/GB]; Glax-
oSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third
Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). MACDON-
ALD, Gregor, James [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New
Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow,

Published:

— *without international search report and to be republished
upon receipt of that report**For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.*(54) Title: TETRAHYDROBENZAZEPINE DERIVATIVES USEFUL AS MODULATORS OF DOPAMINE D₃ RECEPTORS
(ANTIPSYCHOTIC AGENTS)(57) Abstract: The invention provides compounds of formula (I): wherein: R² and R³ independently represent various substituents; R¹ and R⁴ independently represent H, F, Cl, Br, C₁₋₃alkyl, C₁alkoxy, OH, CN, or NO₂; B represents a sulfur atom or a -CH₂-group; i represents 3 or 4; and A represents an optionally substituted 5- or 6- membered aromatic heterocyclic ring, or an optionally substituted bicyclic heterocyclic ring system in which at least the ring bound to the group B in Formula (I) is aromatic; or a salt thereof. Preferably, A is selected from one of the groups (i), (ii) or (iii): wherein X¹ and X² are independently N or CR⁹, and X³ is NR⁹, O or S; Y¹ and Y³ are independently N or CR⁹, and Y² is NR⁹, O or S; Z¹ is NR¹⁰, O or S, and Z² and Z³ are independently N or CR¹⁰; R⁸, R⁹, and R¹⁰ are as herein defined, and R⁷ is H, a halogen atom, OH, cyano, nitro, C₁₋₃alkyl, C₁alkoxy, C₁₋₃alkylenedioxy, C₁₋₃alkanoyl, or C₁₋₃alkylsulfonyl, an optionally substituted 3-, 4-, 5- or 6-membered cycloalkyl ring, or a group of the formula (a), (b), (c) or (d) as defined by the formulas (a), (b), (c) or (d). The compounds are modulators of dopamine D₃ receptors and have potential in the treatment of psychotic conditions (e.g. schizophrenia) or substance abuse.

WO 02/40471 A2

to chemotherapeutic agents. There appears to be no disclosure that these compounds have affinity for dopamine D₃ receptors or could be used in the treatment of psychotic conditions.

13

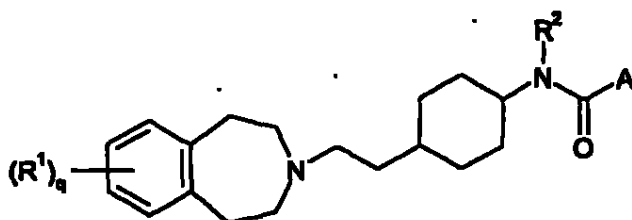
WO 93/03025 (EP 0 596 120), WO 93/13105 (EP 0 596 125) and JP 07070135-A (all Yoshitomi Pharmaceutical Industries) disclose antipsychotic thiophene and condensed thiophene compounds. WO 93/20099 (Ferring) discloses CCK and/or gastrin receptor ligands to treat ulcers, anxiety, psychoses, etc. WO 98/07421 (Ishihara Sangyo Kaisha) discloses cycloalkyl-isoquinolinone and isoindolinone compounds as inhibitors of amino-peptidase N-enzyme.

WO 97/43262, WO 98/06699, WO 98/49145, WO 98/50363, WO 98/50364, WO98/51671, WO 99/64412, WO 00/24717 (all SmithKline Beecham plc), N.E. Austin et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9(2), 179-184, G. Stamp et al., *J. Med. Chem.*, 2000, 43(9), 1878-1885, C. Reavill et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000, 294(3), 1154-1165, and C.R. Ashby et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000, 294(3), 1166-1174, disclose tetrahydroisoquinoline derivatives having affinity for the dopamine D₃ receptor. WO 00/21950 discloses isoindoles having similar activity. Other D₃ modulators are disclosed in WO 96/30333, WO 97/47602, WO 94/03426, WO 94/24129, WO 95/00508, WO 95/16674, WO 95/21165, WO 95/22542, WO 97/00243 (all SmithKline Beecham) and in K.Y. Avenell, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9(18), 2715-2720, K.Y. Avenell et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8(20), 2859-2864, I. Boyfield et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7(15), 1995-1998, D. Bolton et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7(4), 485-488 and I. Boyfield et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7(3), 327-330.

Other publications disclosing compounds allegedly having affinity for dopamine receptor(s) include: JP 10287631 A2 and EP 773223 A1 (Adir), JP 09291034 A2 (Yoshitomi), WO 97/38989, WO 97/34889, WO 97/31916, US 5633376, WO 96/25411, WO 96/16040, and WO 96/10018 (all Neurogen), WO 97/34889 and US 5414010 (Warner-Lambert), WO 95/29891 and WO 95/08533 (Yamanouchi), and US 5478934 (Jun Yuan).

WO 00/42036 (BASF) discloses a series of 1,2,4-triazoles linked by various linking groups to tetrahydroisoquinolines or isoindoles, which are disclosed as having affinity for the dopamine D₃ receptor. Other alleged D₃ modulators are disclosed in WO 00/42037, WO 00/42038, DE 19728996 A1, WO 96/02519, WO 97/25324, WO 96/02249, WO 96/02246, WO 96/02520 and DE 4425146 (all BASF).

WO 00/21951 (SmithKline Beecham) discloses tetrahydrobenzazepine compounds of the following formula:



wherein R¹ and R² are independently H or various substituents; q is 1 or 2; and A represents a group of the formula (a), (b), (c) or (d):



wherein Ar represents an optionally substituted phenyl ring or an optionally substituted 5- or 6- membered aromatic heterocyclic ring; or an optionally substituted bicyclic ring system; Ar¹ and Ar² each independently represent an optionally substituted phenyl ring or an optionally substituted 5- or 6- membered aromatic heterocyclic ring; Y represents a bond or various linking groups; r and s independently represent an integer from zero to 3 such that the sum of r and s is equal to an integer from 1 to 4; and V is a bond, O or S. These compounds were found to exhibit affinity for dopamine D₃ receptor and are disclosed as being useful in the treatment of psychotic conditions, e.g. schizophrenia.

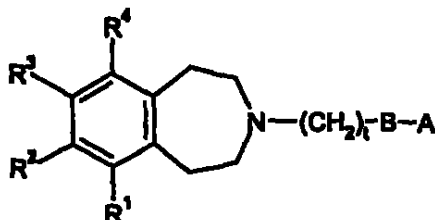
N-(Cyclohexylethyl)-tetrahydrobenzazepine compounds having affinity at the D₃ receptor are also disclosed in N.E. Austin *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, 10, 2553-2555.

WO 01/23357 (Amgen) discloses benzazepine derivatives useful in the treatment of diseases, conditions or disorders mediated by integrin derivatives, for example atherosclerosis, restenosis, inflammation, cancer, osteoporosis and the like. There appears to be no disclosure that these compounds have affinity for dopamine D₃ receptors or could be used in the treatment of psychotic conditions.

20 Summary of the Invention

We have now found a novel class of tetrahydrobenzazepine derivatives which have affinity for dopamine receptors, in particular the dopamine D₃ receptor. These derivatives thus have potential in the treatment of conditions wherein modulation, especially antagonism/inhibition, of the D₃ receptor is beneficial, e.g. as antipsychotic agents.

In a first aspect the present invention provides a compound of formula (I):



Formula (I)

wherein:

R² and R³ independently represent:

a hydrogen or halogen atom; a hydroxy, cyano, nitro, oxime, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, arylC₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkylthio, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₃₋₆cycloalkylC₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄alkylsulfonyl, C₁₋₄alkylsulfonyloxy, C₁₋₄alkylsulfonylC₁₋₄alkyl, arylsulfonyl, arylsulfonyloxy,

arylsulfonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulfonylamido, C₁₋₄alkylamido, C₁₋₄alkylsulfonylamidoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylamidoC₁₋₄alkyl, arylsulfonylamido, arylcarboxamido, arylsulfonylamidoC₁₋₄alkyl, arylcarboxamidoC₁₋₄alkyl, aroyl, aroylC₁₋₄alkyl, or arylC₁₋₄alkanoyl group;

- 5 a group R⁵OCO(CH₂)_p, R⁵CON(R⁶)(CH₂)_p, R⁵R⁶NCO(CH₂)_p or R⁵R⁶NSO₂(CH₂)_p, in which p represents zero or an integer from 1 to 4, and (for all four groups) each of R⁵ and R⁶ independently represents a hydrogen atom or a C₁₋₄alkyl group, or (in groups R⁵CON(R⁶)(CH₂)_p, R⁵R⁶NCO(CH₂)_p and R⁵R⁶NSO₂(CH₂)_p) R⁵CONR⁶ or R⁵R⁶N together form a 4-, 5-, 6- or 7-membered azacyclic group optionally
10 containing one additional O, N or S atom in the azacycle and having 3-8 carbon atoms (including the carbon atoms contained in any optional substituent(s) of the azacycle); or a group Ar³-Z, wherein Ar³ represents an optionally substituted phenyl ring or an optionally substituted 5- or 6- membered aromatic heterocyclic ring and Z represents a bond, O, S, SO₂ or CH₂;

- 15 R¹ and R⁴ independently represent H, F, Cl, Br, C₁₋₂alkyl, C₁alkoxy, OH, CN, or NO₂;

B represents a sulfur atom or a -CH₂- group;

t represents 3 or 4; and

- 20 A represents an optionally substituted 5- or 6- membered aromatic heterocyclic ring, or an optionally substituted bicyclic heterocyclic ring system in which at least the ring bound to the group B in Formula (I) is aromatic;

or a salt thereof.

- 25 In the compounds of formula (I) above an "alkyl" group or moiety may be straight or branched, and includes alkyl groups with one, two, three or more fluorine substituents. Alkyl groups which may be employed include methyl, trifluoromethyl, ethyl, pentafluoroethyl, n-propyl, n-butyl, n-pentyl, n-hexyl and any branched isomers thereof
30 such as isopropyl, t-butyl, sec-butyl, isobutyl, and the like.

A corresponding meaning, including optional fluorine substituents, is intended for "alkoxy", "alkylene", and like terms derived from alkyl. For example, "alkoxy" includes methoxy, trifluoromethoxy, ethoxy, and oxy derivatives of the alkyls listed above.

- 35 "Alkylsulfonyl" such as C₁₋₄alkylsulfonyl includes methylsulfonyl (methanesulfonyl), ethylsulfonyl, trifluoromethanesulfonyl, pentafluoroethylsulfonyl, and others derived from the alkyls listed above. "Alkylsulfonyloxy" such as C₁₋₄alkylsulfonyloxy includes methanesulfonyloxy (methylsulfonyloxy), trifluoromethanesulfonyloxy, ethanesulfonyloxy, pentafluoroethanesulfonyloxy *et al.*

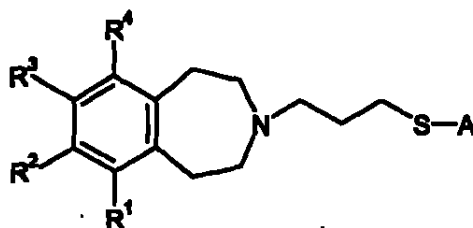
- 40 "Cycloalkyl", for example C₃₋₆cycloalkyl, includes cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl, and the like.

A halogen atom present in the compounds of formula (I) may be fluorine, chlorine, bromine or iodine.

Preferably, B represents a sulfur atom.

Preferably, t represents 3.

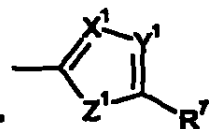
More preferably, B is a sulfur atom and t is 3 and the invention is a compound of formula (IA) or a salt thereof:



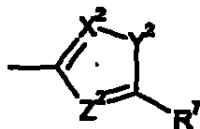
Formula (IA)

Preferably, A represents an optionally substituted 5- or 6- membered aromatic heterocyclic ring, or an optionally substituted bicyclic heterocyclic aromatic ring system (i.e. both rings of the optionally substituted bicyclic heterocyclic ring system are aromatic). It is preferred that A represents an optionally substituted 5- or 6- membered aromatic heterocyclic ring, and more preferred that A is an optionally substituted 5- membered aromatic heterocyclic ring.

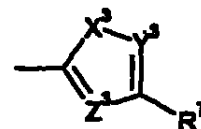
It is preferred that A is selected from one of the groups (i), (ii) or (iii):



(i)



(ii)



(iii)

wherein:

X^1 and X^2 are independently N or CR⁸, and X^3 is NR⁸, O or S;

Y^1 and Y^3 are independently N or CR⁹, and Y^2 is NR⁹, O or S;

Z^1 is NR¹⁰, O or S, and Z^2 and Z^3 are independently N or CR¹⁰;

and wherein:

R^7 is H, a halogen atom, OH, cyano, nitro, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkylenedioxy, C₁₋₄alkanoyl, or C₁₋₄alkylsulfonyl, an optionally substituted 3-, 4-, 5- or 6-membered cycloalkyl ring, or a group of the formula (a), (b), (c) or (d):



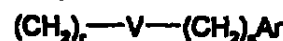
(a)



(b)



(c)



(d)

in which:

Ar represents an optionally substituted phenyl ring or an optionally substituted 5- or 6- membered aromatic heterocyclic ring; or an optionally substituted bicyclic ring system,

Ar¹ and Ar² each independently represent an optionally substituted phenyl ring or an optionally substituted 5- or 6- membered aromatic heterocyclic ring, and Y represents

a bond, -NHCO-, -CONH-, -CH₂-, or -(CH₂)_mY^A(CH₂)_n-, wherein Y^A represents O, S, SO₂, or CO and m and n each represent zero or 1 such that the sum of m+n is zero or 1,

r and s independently represent an integer from zero to 3 such that the sum of r and s is equal to an integer from 1 to 4, and V represents a bond, O or S; and

R⁹ is H, a halogen atom, OH, cyano, nitro, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkylenedioxy, C₁₋₄alkanoyl, or C₁₋₄alkylsulfonyl, an optionally substituted 3-, 4-, 5- or 6-membered cycloalkyl ring, or a group of the formula (a), (b), (c) or (d) as defined herein, provided that R⁹ is not a halogen atom, OH, cyano, nitro, C₁₋₄alkoxy or C₁₋₄alkylenedioxy when R⁹ is linked to N;

or R⁹ together with R⁷ and the intervening atoms of the 5-membered heterocyclic ring illustrated in groups (i), (ii) or (iii) form part of an optionally substituted 5-, 6-, or 7-membered carbocyclic or heterocyclic ring;

and wherein:

R⁸ is H, OH or C₁₋₂alkyl, provided that R⁸ is H or C₁₋₂alkyl when R⁸ is linked to N;

R¹⁰ is H, OH, C₁₋₆alkyl, hydroxy-substituted C₁₋₆alkyl, C₁₋₂alkoxyC₁₋₄alkyl, phenylC₁₋₄alkyl, a 3-, 4-, 5- or 6-membered cycloalkyl ring, or phenyl; wherein in phenyl, phenylC₁₋₄alkyl or cycloalkyl the ring is optionally substituted by one or two fluoro or C₁alkyl groups; and provided that R¹⁰ is not OH when R¹⁰ is linked to N.

Note that in groups (i), (ii) and (iii) the pendant bond at the left-hand side of each group indicates that there is a direct bond between the group B of Formula (I) and the heterocycle carbon atom located between X^{1,2,3} and Z^{1,2,3}.

In any groups of the formula (a), (b), (c) or (d), the rings or ring systems Ar, Ar¹ or Ar² are preferably each independently optionally substituted by one or more substituents selected from: a halogen atom, or a hydroxy, oxo, cyano, nitro, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkylenedioxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkylsulfonyl, C₁₋₄alkylsulfonyloxy, C₁₋₄alkylsulfinyl, C₁₋₄alkylthio, R¹³SO₂N(R¹⁴)-, R¹³R¹⁴NSO₂-, R¹³R¹⁴N-, R¹³R¹⁴NCO-, or R¹³CON(R¹⁴)- group wherein each of R¹³ and R¹⁴ independently represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group, or R¹³R¹⁴ together form a C₃₋₆ alkylene chain.

Alternatively or additionally, Ar and Ar² may be independently optionally substituted by one or more 5- or 6-membered aromatic heterocyclic rings, e.g. as defined below, optionally substituted by a C₁₋₂ alkyl or R¹³R¹⁴N- group; wherein R¹³ and R¹⁴ are as defined above.

In the rings Ar and Ar² substituents positioned *ortho* to one another may be linked to form a 5- or 6- membered ring. Preferably in this case Ar and Ar² are optionally substituted phenyl rings, and here linking two *ortho* substituents can for example form a benzoxazinone ring system.

It is preferred that the rings Ar, Ar¹, or Ar² are each independently unsubstituted or substituted by one or more substituents selected from: a halogen atom, or a cyano, C₁₋₂alkyl (e.g. methyl or trifluoromethyl), C₁₋₂alkoxy (e.g. methoxy or trifluoromethoxy), C₁₋₂alkylenedioxy (e.g. methylenedioxy), C₂₋₃alkanoyl (e.g. acetyl), C₂alkanoylamino

(e.g. acetylamino), C₁alkylsulfonyl (e.g. methylsulfonyl or trifluoromethylsulfonyl), C₁alkylsulfonyloxy (e.g. methylsulfonyloxy), C₁alkylaminosulfonyl (e.g. methylaminosulfonyl), C₁alkylsulfonylamino (e.g. methylsulfonylamino), or C₁alkylaminocarbonyl (e.g. methylaminocarbonyl) group.

5 The 3-, 4-, 5- or 6-membered cycloalkyl ring in e.g. R⁷, R⁹, and (later) R¹¹ can, unless stated otherwise, be independently optionally substituted by one or two F or C₁₋₂ alkyl groups or a R¹⁵R¹⁶N- group; wherein each of R¹⁵ and R¹⁶ independently represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group, or R¹⁵R¹⁶ together form a C₃₋₆ alkylene chain.

10

Preferably, R⁷ is not H. It is advantageous that R⁷ is a group of the formula (a), (b), (c) or (d). It is thought that these R⁷ aryl-containing groups help to increase the compound's affinity (binding) to the dopamine D₃ receptor. More advantageously, R⁷ is a group of the formula (a), (b) or (c). Still more advantageously, R⁷ is a group of the

15

It is preferred that when R⁷ represents a group of formula (a) or (b), and Ar or Ar¹ is optionally substituted phenyl, there is either no substituent present in Ar or Ar¹ *para* to the 5-membered heterocycle illustrated in group (i), (ii) or (iii) or such *para* substituent is a either fluoro or C₁alkyl (e.g. CF₃) group. A fluoro or no substituent at such *para*

20

position is preferred.
R⁷ being an optionally substituted 3-, 4-, 5- or 6-membered cycloalkyl ring, such as an optionally substituted cyclohexyl ring, is also advantageous.

Preferably, R⁹ is *not* taken together with R⁷ and the intervening ring atoms to form part of an optionally substituted 5-, 6-, or 7-membered carbocyclic or heterocyclic ring. More preferably, R⁹ is H or a group of the formula (a) as defined herein, still more preferably H or optionally substituted phenyl.

25

When R⁷ and/or R⁹, especially R⁷, is/are a group of formula (a), Ar is preferably optionally substituted phenyl, quinolinyl e.g. 2-, 3-, 4-, 5- or 6-quinolinyl, furyl e.g. 2-furyl, thienyl e.g. 2-thienyl, pyridyl e.g. 4-pyridyl, indolyl, pyrazolopyrimidyl e.g. pyrazolo[1,5-a]pyrimidyl, cinnolinyl, benzo[b]furanyl or pyrrolopyridyl. More preferably, R⁷ is optionally substituted phenyl in particular unsubstituted phenyl or fluorophenyl (e.g. 4-fluorophenyl), or optionally substituted quinolinyl e.g. 6-quinolinyl.

30

When R⁷ and/or R⁹, especially R⁷, is/are a group of formula (b), Ar¹ is preferably optionally substituted phenyl, and/or Y is preferably a bond, and/or Ar² is preferably optionally substituted phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, or a 5-membered heterocyclic aromatic ring containing at least one N and one O atom e.g. isoxazolyl, oxazolyl or oxadiazolyl. A highly preferred embodiment is wherein Ar¹ is optionally substituted phenyl (preferably phenyl), Y is a bond, and Ar² is optionally substituted phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, isoxazolyl, oxazolyl or oxadiazolyl. Most preferably, Ar² is optionally substituted isoxazolyl e.g. isoxazol-5-yl (i.e. 1,2-oxazol-5-yl), oxazolyl e.g. 1,3-oxazol-2-yl, or oxadiazolyl e.g. 1,2,4-oxadiazol-3-yl.

40

Optimally Ar² has no substituents or is substituted by a C₁alkyl e.g. methyl group, this optional substituent preferably being situated two Ar²-ring-atoms from the connection point to the Ar¹-Y- e.g. Ar¹- group. For example Ar² being 5-methyl-1,2,4-

oxadiazol-3-yl (see e.g. Example 30), 5-methyl-1,3-oxazol-2-yl or 4-methyl-1,3-oxazol-2-yl is preferred.

- For a group of formula (b), Ar²-Y- is advantageously joined to the atom of the Ar¹ ring two atoms removed from the Ar¹ atom connected to the main A ring. So, for example, where Ar¹ is optionally substituted phenyl, Ar²-Y- is preferably joined to the *meta*-position of the phenyl ring relative to the main (e.g. triazolyl, imidazolyl) A ring. See for example Example 30 hereinafter.

When R⁷ and/or R⁹, especially R⁷, is/are a group of formula (c), preferred examples of Ar include optionally substituted phenyl.

- When R⁷ and/or R⁹, especially R⁷, is/are a group of formula (d), preferably r is 1 or 2, V is a bond, and S is zero; i.e. group (d) is -(CH₂)_r-Ar where r is 1 or 2.

- Where R⁹ together with R⁷ and the intervening atoms of the 5-membered heterocyclic ring illustrated in groups (i), (ii) or (iii) form part of an optionally substituted 5-, 6-, or 7-membered carbocyclic or heterocyclic ring, the latter ring is preferably a 6-membered ring, more preferably a phenyl ring (e.g. see Examples 18 and 23).

R¹⁰ is preferably H, C₁₋₄alkyl or cyclopropyl, more preferably H or C₁alkyl (e.g. methyl or trifluoromethyl).

Preferably, X¹ and X² are independently N or CR⁸, and X³ is NR⁸. More preferably, X¹ and X² are independently N and X³ is NR⁸.

- Preferably, Y¹ and Y³ are independently N or CR⁹, and Y² is NR⁹.

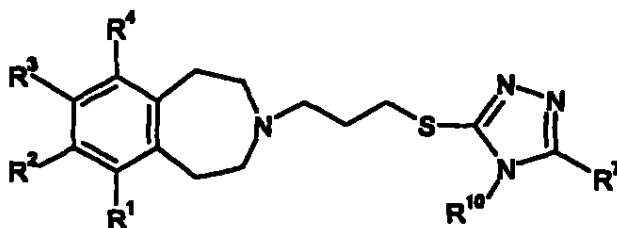
Preferably, Z¹ is NR¹⁰, and Z² and Z³ are independently N.

For A, the tautomeric form shown in group (i) is preferred. In group (i), it is preferred that one or both of X¹ and Y¹ is N.

- Without intending to be limited by theory, it is thought that one or both of X¹/X²/X³ and Y¹/Y²/Y³ advantageously are or contain a ring heteroatom, ideally a N atom, for optimum D₃ binding.

It is preferred that A is group (i) and Z¹ = NR¹⁰, in which case R¹⁰ is preferably H, C₁₋₄alkyl or cyclopropyl.

- More preferably, B is a sulfur atom, t is 3, A is group (i), X¹ = Y¹ = N and Z¹ is NR¹⁰, so that A is optionally substituted 1,2,4-triazol-3-yl and the invention is a compound of formula (IB) or a salt thereof:

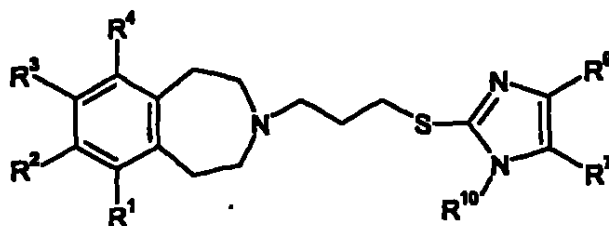


Formula (IB)

35

Preferably, R⁷ is a group of formula (a), in particular an optionally substituted bicyclic ring or an optionally substituted phenyl ring, more particularly, quinolinyl, e.g. 2-, 3-, 4-, 5-, or 6-quinolinyl.

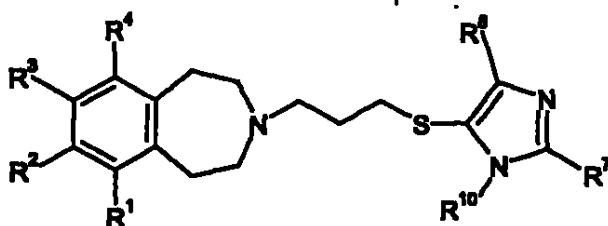
Also preferred is the embodiment wherein B is a sulfur atom, t is 3 and A is group (i), X^1 is N, Y^1 is CR^9 , and Z^1 is NR^{10} , so that the invention is a compound of formula (IC) or a salt thereof:



Formula (IC)

In Formula (IC) it is further preferred that R^9 is *not* taken together with R^7 and the intervening ring atoms to form part of an optionally substituted 5-, 6-, or 7-membered carbocyclic or heterocyclic ring. In this case, A is optionally substituted imidazol-2-yl. Preferably, R^7 is a group of formula (a), in particular an optionally substituted bicyclic ring or an optionally substituted phenyl ring, more particularly, quinolinyl, e.g. 2-, 3-, 4-, 5-, or 6-quinolinyl.

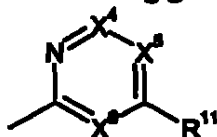
Also preferred is the embodiment wherein B is a sulfur atom, t is 3 and A is group (i), X^1 is CR^8 , Y^1 is N and Z^1 is NR^{10} , so that the invention is a compound of Formula (ID) or a salt thereof:



Formula (ID)

In Formula (ID), A is optionally substituted imidazol-4-yl or -5-yl, and preferably R^8 is H. Preferably, R^7 is a group of formula (a), in particular an optionally substituted bicyclic ring or an optionally substituted phenyl ring, more particularly, quinolinyl, e.g. 2-, 3-, 4-, 5-, or 6-quinolinyl.

Another embodiment is where A is the following group (iv):



(iv)

where R^{11} has the same (essential and preferable) definitions as R^7 herein (but including H in the definitions where H is excluded from R^7); X^4 is CR^{12a} or N, X^5 is CR^{12b} or N, and X^6 is CR^{12c} or N provided that both X^4 and X^5 are not N; and wherein

R^{12a,b,c}, independently of each other, are as defined for the optional substituents of group A described below (i.e. including H as a possibility); and/or wherein either (a) X⁴ and X⁵, or (b) X⁵, R¹¹ and the intervening carbon atom, or (c) X⁶, R¹¹ and the intervening carbon atom, together form part of an optionally substituted 5-, 6-, or 7-membered carbocyclic or heterocyclic ring (e.g. as preferably defined for groups (i), (ii) and (iii) above for when R⁷ and R⁹ together form a ring).

Preferably, R¹¹ has the same definition(s) as R⁷ herein (but including H in the definitions where H is excluded from R⁷); X⁴ is CR^{12a} or N, X⁵ is CR^{12b} or N, and X⁶ is CR^{12c} or N provided that both X⁴ and X⁵ are not N; and wherein R^{12a,b,c}, independently of each other, are as defined for the optional substituents of group A described below (i.e. including H as a possibility) – i.e. there is no extra optionally substituted 5-, 6-, or 7-membered carbocyclic or heterocyclic ring fused to group (iv) above.

Preferably, X⁶ is N, and/or R¹¹ is H or C₁₋₄alkyl (e.g. CF₃).

The following features are preferred or optional for any of the compounds of Formulae (I), (IA), (IB), (IC) or (ID) or salts thereof.

An optionally substituted 5- or 6-membered heterocyclic aromatic ring, as defined for any of the groups A, Ar, Ar¹, Ar² or Ar³ may contain from 1 to 4 heteroatoms, preferably from 1 to 3 heteroatoms, selected from O, N and S. When the ring contains 2-4 heteroatoms, one is preferably selected from O, N and S and the remaining heteroatoms are preferably N. Examples of 5 and 6-membered heterocyclic groups include furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, triazolyl, triazinyl, pyridazyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, isothiazolyl, and isoxazolyl. For group A, preferred examples include triazolyl (especially 1,2,4-triazol-3-yl) and imidazolyl (especially imidazol-2-yl). For group Ar, preferred examples include furyl e.g. 2-furyl, thienyl e.g. 2-thienyl, and pyridyl e.g. 4-pyridyl.

Examples of bicyclic ring systems for the group A include bicyclic heteroaromatic ring systems, such as indazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl e.g. benzimidazol-2-yl, benzoxazolyl e.g. benzoxazol-2-yl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, quinolinyl, quinoxolinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, or isoquinolinyl.

Examples of bicyclic ring systems for Ar (e.g. in groups R⁷, R⁹, etc. in groups (i), (ii) or (iii)) include bicyclic aromatic, e.g. bicyclic heteroaromatic, ring systems such as: naphthyl e.g. 2-naphthyl, indazolyl, indolyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl e.g. benzimidazol-2-yl, benzoxazolyl e.g. benzoxazol-2-yl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, quinolinyl e.g. 2-, 3-, 4-, 5- or 6-quinolinyl, quinoxolinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, isoquinolinyl, naphthyridinyl, pyrazolopyrimidyl e.g. pyrazolo[1,5-a]pyrimidyl, pyrrolopyridyl e.g. pyrrolo[3,2-b]pyridyl or pyrrolo[3,2-c]pyridyl, thienothiophenyl e.g. thieno[3,2-b]thiophenyl, 1,2-dihydro-2-oxo-quinolinyl, 3,4-dihydro-3-oxo-2H-benzoxazinyl, or 1,2-dihydro-2-oxo-3H-indolyl. Preferred examples include quinolinyl, e.g. 2-, 3-, 4-, 5- or 6-quinolinyl or thienopyridine.

The groups/rings/ring systems A or Ar³ may each independently be optionally substituted by one or more substituents selected from: a halogen atom, or a hydroxy, oxo, cyano, nitro, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkylenedioxy, C₁₋₄alkanoyl, or C₁₋₄alkylsulfonyl group.

- 5 Alternatively, the ring/ring system A may be optionally substituted by one or more groups of the formula (a), (b), (c), or (d) as defined herein; and/or by one or more non-aromatic 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-membered heterocyclic or carbocyclic rings optionally substituted by one or two F or C₁₋₂ alkyl groups or a R¹⁵R¹⁶N- group; wherein each of R¹⁵ and R¹⁶ independently represents a hydrogen atom or a C₁₋₄ alkyl group, or
- 10 R¹⁵R¹⁶ together form a C₃₋₆ alkylene chain.

In the group A substituents positioned *ortho* to one another may be linked to form a 5- or 6- membered ring.

- It is preferred that the groups A or Ar³ are each independently optionally substituted by one or more substituents selected from: a halogen atom, or a cyano, C₁₋₂alkyl (e.g. methyl or trifluoromethyl), C₁₋₂alkoxy (e.g. methoxy), C₁₋₂alkylenedioxy (e.g. methylenedioxy), C₂₋₃alkanoyl (e.g. acetyl), C₂alkanoylamino (e.g. acetylamino), or C₁alkylsulfonyl (e.g. methylsulfonyl or trifluoromethylsulfonyl) group. It is more preferred that Ar³ is optionally substituted by a C₁alkyl (e.g. methyl) group.
- 15

- 20 When R² and/or R³ represents an arylC₁₋₄alkoxy, arylsulfonyl, arylsulfonyloxy, arylsulfonylC₁₋₄alkyl, arylsulfonamido, arylcarboxamido, arylsulfonamidoC₁₋₄alkyl, arylcarboxamidoC₁₋₄alkyl, aroyl, aroylC₁₋₄alkyl, or arylC₁₋₄alkanoyl group, the aryl moiety may be selected from an optionally substituted phenyl ring or an optionally substituted 5- or 6-membered heterocyclic ring. In the group R² and/or R³ an aryl moiety
- 25 may be optionally substituted by one or more substituents selected from hydrogen, halogen, amino, cyano, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylamino, C₁₋₄dialkylamino, C₁₋₄alkylamido, C₁₋₄alkanoyl, or R¹⁷R¹⁸NCO where each of R¹⁷ and R¹⁸ independently represents a hydrogen atom or C₁₋₄alkyl group.

- Where R² and/or R³ independently represent the group R⁵CON(R⁶)(CH₂)_p, R⁵R⁶NCO(CH₂)_p or R⁵R⁶NSO₂(CH₂)_p in which R⁵CONR⁶ or R⁵R⁶N together form a 4-, 5-, 6- or 7-membered azacyclic group, then this can be characterised by: (i) containing one additional O, N or S atom in the azacycle, for example the azacyclic group being 1,4-morpholin-4-yl and/or (ii) having 1-2 optional C₁₋₂alkyl substituents whose carbon atoms are included in the azacyclic group's 3-8 carbon atoms. One, two or more F atoms can
- 35 optionally be included as substituents of the carbon atoms of the heterocycle. The term 'azacyclic group' should be interpreted to cover only stable azacycles such as 1,4-morpholine and piperazine and not for example 1,3-morpholine. Saturated azacycles, in particular piperidinyl, pyrrolidinyl, 1,4-morpholinyl, and including the corresponding α -oxo-azacycles R⁵CONR⁶, are preferred.

- 40 The substituents R² and R³ may be the same or different. Preferably, R² is other than hydrogen.

It is preferred that R² represents a substituent selected from: a halogen atom, cyano, acetyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, trifluoromethoxy, C₁₋₄alkylsulfonyl, C₁₋₄alkylsulfonyloxy, a R⁵R⁶NSO₂ group where each of R⁵ and R⁶ independently

represents a hydrogen atom or a C₁₋₄alkyl group, or R⁵R⁶N together form a 4-, 5-, 6- or 7-membered azacyclic group optionally containing one additional O, N or S atom in the azacycle and having 3-8 carbon atoms; or a group Ar³Z, where Z is a bond and Ar³ is an optionally substituted 5- or 6-membered heterocyclic aromatic ring.

23

5 More preferably, R² represents a substituent selected from: C₁₋₄alkylsulfonyl (e.g. methylsulfonyl, trifluoromethylsulfonyl, or ethylsulfonyl), C₁₋₄alkylsulfonyloxy (e.g. methylsulfonyloxy or trifluoromethylsulfonyloxy); a R⁵R⁶NSO₂ group where each of R⁵ and R⁶ independently represents a hydrogen atom or a C₁₋₄alkyl group (e.g. a N,N-dimethylaminosulfonyl group), or R⁵R⁶N together form a 4-, 5-, 6- or 7-membered
10 azacyclic group optionally containing one additional O, N or S atom in the azacycle and having 3-8 carbon atoms (e.g. a piperidin-1-ylsulfonyl, pyrrolidin-1-ylsulfonyl or 1,4-morpholin-4-ylsulfonyl group); or a group Ar³Z, where Z is a bond and Ar³ is an optionally substituted 5- or 6-membered heterocyclic aromatic ring.

Still more preferably, R² represents a methylsulfonyl, ethylsulfonyl, N,N-dimethylaminosulfonyl, pyrrolidin-1-ylsulfonyl, 1,4-morpholin-4-ylsulfonyl or
15 methylsulfonyloxy group, or R² represents a pyrazin-2-yl, 5-methyl-oxazol-2-yl or 5-methyl-isoxazol-3-yl group.

Preferably, R³ is hydrogen or one of the substituents preferred for R². More preferably, R³ is hydrogen.

20 It is preferred that at least one of R¹ and R⁴ is H, more preferred that both R¹ and R⁴ are H, and most preferred that R¹, R³, and R⁴ are all H.

It will be appreciated that for use in medicine the salts of the compounds of the invention should be pharmaceutically (i.e. physiologically) acceptable. Suitable
25 pharmaceutically acceptable salts will be apparent to those skilled in the art and include for example acid addition salts formed with inorganic acids e.g. hydrochloric, hydrobromic, sulfuric, nitric or phosphoric acid; and organic acids e.g. succinic, maleic, acetic, fumaric, citric, tartaric, benzoic, p-toluenesulfonic, methanesulfonic or naphthalenesulfonic acid. Other non-pharmaceutically acceptable salts eg. oxalates, may
30 be used, for example in the isolation of compounds of the invention and are included within the scope of this invention. Also included within the scope of the invention are solvates, hydrates, complexes and prodrugs of compounds of the invention.

Certain of the compounds of the invention may form acid addition salts with one or more equivalents of the acid. The present invention includes within its scope all
35 possible stoichiometric and non-stoichiometric forms.

Certain groups/substituents included in the present invention may be present as isomers. The present invention includes within its scope all such isomers, including racemates, enantiomers and mixtures thereof. When A represents a group (c) the compounds may also exist as geometric isomers around the double bond; all isomers are included though
40 *trans* geometry of the double bond in (c) is preferred.

Preferred compounds have a molecular weight of 800 or less. Still more preferred are compounds having a molecular weight of 600 or less. Generally, and without being limited thereto, such compounds may have higher oral bioavailability, and sometimes

24

24

higher solubility and/or brain penetrancy. Molecular weight here refers to that of the unsolvated free base compound, excluding any molecular weight contributed by addition salts, solvent (e.g. water) molecules, prodrug molecular parts cleaved off *in vivo*, etc.

5 Certain of the substituted heteroaromatic ring systems included in compounds of formula (I) may exist in one or more tautomeric forms. The present invention includes within its scope all such tautomeric forms, including mixtures. For example, where R⁷, R⁸, R⁹, and/or R¹⁰ is/are OH, in A groups (i), (ii) or (iii) above, the 5-membered ring can be in the keto or enol forms.

10 In general, the compounds or salts of the invention should be interpreted as excluding those compounds (if any) which are so chemically unstable, either per se or in water, that they are clearly unsuitable for pharmaceutical use through all administration routes, whether oral, parenteral or otherwise. Such compounds are known to the skilled chemist. Prodrugs or compounds which are stable *ex vivo* and which are convertible in the mammalian (e.g. human) body to the inventive compounds are however included.

15

Particular compounds and salts according to the invention include those specifically exemplified in Table 1 and Examples 173 to 177 and those specifically exemplified and named hereinafter, for example:-

- 20 Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
3-[3-(4-Methyl-5-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepine-7-carbonitrile;
7-(5-Methyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-3-[3-(4-methyl-5-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepine;
25 7-Methylsulfonyl-3-[3-(4-methyl-5-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepine;
7-Methylsulfonyl-3-[3-(4,5-diphenyl-1*H*-imidazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepine;
30 7-Methylsulfonyl-3-[3-(4-methyl-5-(quinolin-6-yl)-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepine;
Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(furan-2-yl)-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(thiophen-2-yl)-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
35 Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(pyridin-4-yl)-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(4-*tert*-butyl-phenyl)-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
40 Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(2,4-dichloro-phenyl)-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;

27

25

- Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(quinolin-6-yl)-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(4-fluoro-phenyl)-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- 5 Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(4-trifluoromethyl-phenyl)-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(4-chloro-phenyl)-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- 10 Methanesulfonic acid 3-[3-(5-phenyl-[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(5-(pyridin-4-yl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(benzoxazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- 15 Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(1-methyl-1*H*-imidazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(2,5-dimethyl-furan-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- 20 Methanesulfonic acid 3-[3-(4,5-diphenyl-1*H*-imidazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- 25 Methanesulfonic acid 3-[3-(pyridin-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(pyrimidin-2-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(isoquinolin-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- 30 Methanesulfonic acid 3-[3-(4-trifluoromethyl-pyrimidin-2-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(4-phenyl-pyrimidin-2-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- 35 Methanesulfonic acid 3-[3-(5-phenyl-pyridazin-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(3-((5-methyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(3-cyanophenyl)-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester; or
- 40 Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-((2-methyl)-quinolin-5-yl)-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[*d*]azepin-7-yl ester;

or a salt thereof.

28

Further particular compounds and salts according to the invention include:-

- 5 Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(quinolin-3-yl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(3-trifluoromethyl-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(3-methyl-4-(4-fluoro-phenyl)-3H-imidazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl ester;
- 10 Methanesulfonic acid 3-[3-(3-methyl-4,5-diphenyl-3H-imidazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(2-fluoro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(3-fluoro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl ester;
- 15 Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-(3,4-difluoro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl ester;
- Methanesulfonic acid 3-[3-(4-methyl-5-cyclohexyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl ester;
- 20 7-Methylsulfonyl-3-[3-(4-methyl-5-(4-fluoro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 7-Methylsulfonyl-3-[3-(4-phenyl)-thiazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 7-Methylsulfonyl-3-[3-(4-methyl-5-(2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 25 7-Ethylsulfonyl-3-[3-(4-methyl-5-(4-fluoro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 7-Ethylsulfonyl-3-[3-(4-methyl-5-(quinolin-6-yl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 30 7-Ethylsulfonyl-3-[3-(3-methyl-2-phenyl-3H-imidazol-4-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 7-(Pyrrolidine-1-sulfonyl)-3-[3-(4-methyl-5-(4-fluoro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 7-(Pyrrolidine-1-sulfonyl)-3-[3-(4-methyl-5-(quinolin-6-yl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 35 7-(Pyrrolidine-1-sulfonyl)-3-[3-(4,5-diphenyl-1H-imidazol-2-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 7-(Morpholine-4-sulfonyl)-3-[3-(4-methyl-5-(4-fluoro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 40 7-(Morpholine-4-sulfonyl)-3-[3-(4-methyl-5-(quinolin-6-yl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 7-Pyrazin-2-yl-3-[3-(4-methyl-5-(4-fluoro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;

27

- 7-Pyrazin-2-yl-3-[3-(4-methyl-5-(quinolin-6-yl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 3-[3-(4-Methyl-5-(4-fluoro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine-7-sulfonic acid dimethylamide;
- 5 3-[3-(4-Methyl-5-(quinolin-6-yl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine-7-sulfonic acid dimethylamide;
- 7-Methylsulfonyl-3-[3-(4-methyl-5-(quinolin-4-yl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 7-Ethylsulfonyl-3-[3-(4-methyl-5-(3-((5-methyl)-1,2,4-oxadiazol-3-yl)phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 10 7-Ethylsulfonyl-3-[3-(4-Methyl-5-((2-methyl)-quinolin-5-yl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 7-Ethylsulfonyl-3-[3-(4-methyl-5-(2-(4-fluoro-phenyl)-vinyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 15 7-(5-Methyl-oxazol-2-yl)-3-[3-(4-methyl-5-(4-fluoro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 7-(5-Methyl-oxazol-2-yl)-3-[3-(4-methyl-5-(quinolin-6-yl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 7-(5-Methyl-isoxazol-3-yl)-3-[3-(4-methyl-5-(4-fluoro-phenyl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 20 7-(5-Methyl-isoxazol-3-yl)-3-[3-(4-methyl-5-(quinolin-6-yl)-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-propyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 7-(5-Methyl-isoxazol-3-yl)-3-[4-(4-methyl-5-(2-methyl-quinolin-6-yl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl)-butyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 25 3-[4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-butyl]-7-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 7-Ethanesulfonyl-3-[4-(4-methyl-5-quinolin-6-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-butyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine;
- 7-(5-Methyl-isoxazol-3-yl)-3-[4-(4-methyl-5-quinolin-6-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-butyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine; or
- 30 7-(3-Methyl-isoxazol-5-yl)-3-[4-(4-methyl-5-quinolin-6-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-butyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

or a salt thereof.

35

Note that in the above compound names, morpholine refers to 1,4-morpholine.

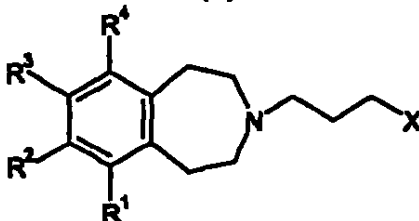
These compounds may for example be in the form of their free base or pharmaceutically (i.e. physiologically) acceptable salts thereof.

40

The present invention also provides a process for preparing a compound of formula (I) or a salt thereof wherein B is a sulfur atom and t is 3, i.e. a compound of formula (IA), which process comprises:

30

(a) reacting a compound of formula (II):



Formula (II)

5 wherein R^1 to R^4 are as herein defined and X is a leaving group; with a compound of formula (III):



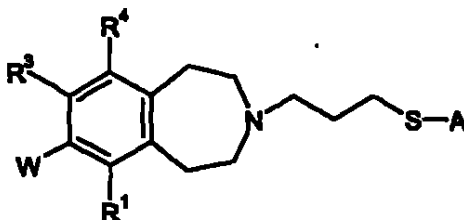
10

Formula (III)

wherein A is as herein defined ; or

(b) to prepare a compound of formula (IA) wherein R^2 is Ar^3-Z and Z is a bond, reacting a compound of formula (IV):

15

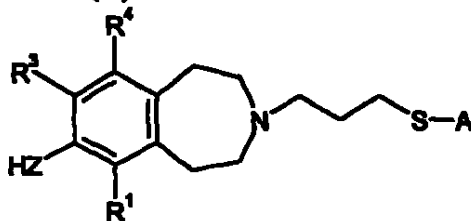


Formula (IV)

20 wherein R^1 , R^3 , R^4 , and A are as herein defined and W is a halogen atom or a trifluoromethylsulfonyloxy group, or W is a group M selected from a boron derivative (e.g. a boronic acid function $B(OH)_2$) or a metal function such as trialkylstannyl (e.g. $SnBu_3$), zinc halide or magnesium halide;

with a compound Ar^3-W^1 , wherein W^1 is a halogen atom or a trifluoromethylsulfonyloxy group when W is a group M or W^1 is a group M as defined above when W is a halogen atom or a trifluoromethylsulfonyloxy group; or

25 (c) to prepare a compound of formula (IA) wherein R^3 is Ar^3-Z and Z is O or S, reacting a compound of formula (V):



Formula (V)

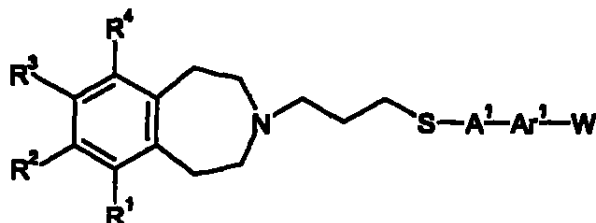
30

wherein R^1 , R^3 , R^4 and A are as herein defined; with a reagent serving to introduce the group Ar^3 ; or

(d) interconverting one compound of formula (IA) to a different compound of formula (I) e.g. by:

- 5 (i) converting one or more of R^1 to R^4 from alkoxy (e.g. methoxy) to hydroxy,
- (ii) converting one or more of R^2 or R^3 from hydroxy to sulfonyloxy, such as alkylsulfonyloxy e.g. methanesulfonyloxy or trifluoromethanesulfonyloxy,
- (iii) converting a compound in which A is substituted by one or more groups of the formula (b) as herein defined wherein Y represents S to a compound wherein Y is SO_2 ;
- 10 or (iv) converting Y from CO to CH_2 in a compound in which A is substituted by one or more groups of the formula (b); or

(e) to prepare a compound of formula (IA) where A is substituted by one or more groups of the formula (b) as herein defined where Y is a bond, reacting a compound of formula (VI):



Formula (VI)

wherein R^1 to R^4 and Ar^1 are as herein defined, W is as defined in (c) above, and A^1 is the same as herein defined for group A but has a substituent Ar^1-W (illustrated) instead of one of the one or more substituents of formula (b) present in the product compound;

with a compound Ar^2-W^1 , wherein W^1 is a halogen atom or a trifluoromethylsulfonyloxy group when W is a group M, or W^1 is a group M when W as defined in (c) above is a halogen atom or a trifluoromethylsulfonyloxy group;

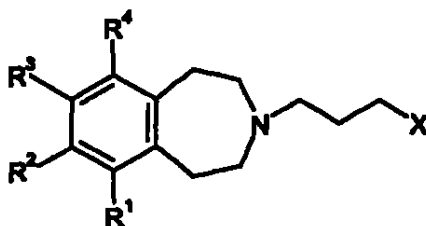
and optionally thereafter forming a salt of formula (I).

Process (a) may be effected using conventional methods for the formation of a thioether. The leaving group X can be a halogen atom such as chlorine. Alternatively X can be a sulfonyloxy group such C_{1-4} alkylsulfonyloxy (e.g. methanesulfonyloxy or trifluoromethanesulfonyloxy); or Ar^4 -sulfonyloxy wherein Ar^4 is optionally substituted phenyl, an optionally substituted 5- or 6- membered aromatic heterocyclic ring, or an optionally substituted bicyclic ring system, preferably optionally substituted phenyl, wherein in each case the optional substituents are one or more C_{1-2} alkyl groups; e.g. *para*-toluenesulfonyloxy. When X is a halogen the reaction may be carried out using a base such as lithium hydroxide in a solvent such as *N,N*-dimethylformamide.

The invention also provides a compound of formula (II):

29

72



Formula (II)

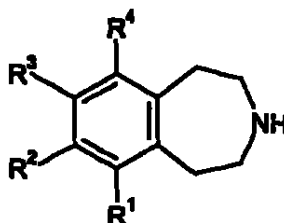
wherein R^1 to R^4 are as herein defined, provided that R^1 to R^4 are not all H, and X is a leaving group. "Leaving group" is as understood by a skilled chemist, i.e. a group which can be displaced by a nucleophile in e.g. a S_N2 or S_N1 type reaction. X can be as hereinabove defined. Specific examples of interest are given in the Descriptions hereinafter.

- 10 Reaction of a compound of formula (IV) with Ar^3-W^1 according to process (b), or a compound of formula (VI) with Ar^2-W^1 according to process (e), may be effected in the presence of a transition metal e.g., palladium catalyst such as *bis*-triphenylphosphinepalladium dichloride or *tetrakis*-triphenylphosphinepalladium (0). When M represents a boronic acid function such as $B(OH)_2$ the reaction may be carried out under basic conditions, for example using aqueous sodium carbonate in a suitable solvent such as dioxane. When M is trialkylstannyl the reaction may be carried out in an inert solvent, such as xylene or dioxane optionally in the presence of LiCl. When M is a zinc or magnesium halide the reaction may be effected in an aprotic solvent such as tetrahydrofuran. The substituent W is preferably a halogen atom such as bromine, or a sulfonyloxy group such as trifluoromethylsulfonyloxy; and W^1 is preferably a group M, such as trialkylstannyl or $B(OH)_2$.

- 20 In process (c) the reagent serving to introduce the group Ar^3 is preferably a compound of formula Ar^3-Hal , wherein Hal is a halogen atom. The reaction may be effected in the presence of a base, such as potassium carbonate, in a solvent such as *N,N*-dimethylformamide.

Interconversion reactions according to process (d) may be effected using methods well known in the art.

A compound of formula (II) may itself be prepared by reacting a compound of formula (VII):



Formula (VII)

wherein R^1 to R^4 are as hereinbefore defined;
with a compound of formula (VIII):

P32727

31

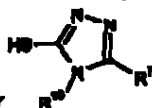


Formula (VIII)

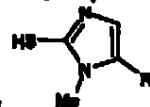
5

wherein X is as herein defined and L is a leaving group, e.g., a bromine atom. For typical reaction conditions, see Description 20 hereinafter.

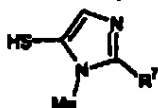
Compounds A-SH of formula (III) may be prepared by methods well known in the art (many such thiols are commercially available). Where the compound of formula



- 10 (III) is HS-(1,2,4-triazolyl)-R⁷ (, used to make compounds of Formula (IA); R¹⁰ can for example be Me), this can be prepared from R⁷-CO₂H or the corresponding ester or acid chloride by standard methods. For example, reaction of R⁷CO₂Et with hydrazine, followed by treatment of the resulting hydrazide with R¹⁰-NCS (e.g. MeNCS) and cyclisation of the resulting R⁷CONHNHC(=S)NH-R¹⁰ under basic conditions gives
- 15 the desired triazoles. Alternatively, reaction of R⁷COCl with NH₂NHC(=S)NH-R¹⁰ in pyridine gives R⁷CONHNHC(=S)NH-R¹⁰ (*J. Het. Chem.*, 1995, 32, 183; R¹⁰ = Me).



- Where the compound of formula (III) is an imidazole such as , used to make the compounds of Formula (IB), the compound may be prepared by conversion of a ketone R⁷COMe to R⁷COCH₂NH₂ by standard methods and reacting the aminoketone
- 20 with MeNCS (or other R¹⁰-NCS) to give the desired imidazole (*Acta. Chem. Scand.*, 1969, 23, 2879). Where the compound of formula (III) is an imidazole such as



- , used to make the compounds of Formula (IC), the compound may be prepared either by chlorosulfonation of the parent imidazole, followed by reduction of the ClSO₂- group to the HS- group (*J. Het. Chem.*, 1998, 35, 141), or by conversion of the corresponding imidazolone (*Tetrahedron*, 1989, 45, 6375) to the imidazolthione with for example P₂S₅ or Lawesson's reagent (*J. Med. Chem.*, 1993, 36, 3371).
- 25

Compounds of formula (IV), (V) or (VI) may be prepared by processes analogous to (a), (b), (c), (d) and (e) described above. Compounds Ar²W¹, Ar³W¹ and Ar³Hal are commercially available or may be prepared by standard methods.

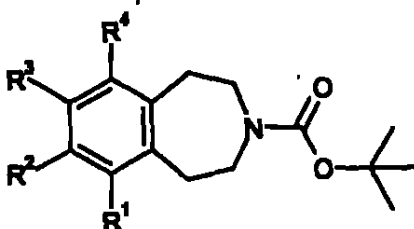
- 30 Compounds of formula (VII), where for example R¹, R², R³ or R⁴ is a halogen, methoxy, acetyl, cyano, carboxylic acid or carboxamide group, are known in the literature (for example see M. Kanao et al., *Chem. Pharm. Bull.* 1982, 30, 180-188 for the synthesis of 7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine; WO 00/21951; and N.E. Austin et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, 10, 2553-2555) or may be prepared by
- 35 methods well known in the art. Compounds of formula (VIII) are readily available or prepared by known methods. See also Descriptions 1-40 in WO 00/21951 for syntheses of many such compounds, which can be easily varied to achieve the synthesis of other related compounds of Formula (VII).

34

32

Conversion of a compound of formula (VII) where R^2 or R^3 is a cyano or acetyl group to a compound of formula (VII) where R^2 or R^3 is a group Ar^3Z , where Ar is an oxadiazole or an isoxazole ring and Z is a bond, may be carried out by (i) conversion of (VII) to a N-Boc protected compound of formula (IX), where R^1 to R^4 are as

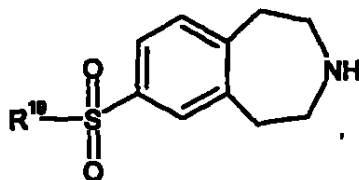
5 hereinafter defined, using standard methods; (ii) conversion of R^2 or R^3 from cyano to oxadiazolyl using known methods, or conversion of acetyl to isoxazolyl using known methods; and (iii) deprotection of a compound of formula (IX) to a compound of formula (VII) using standard methods.



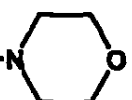
Formula (IX)

Certain specific compounds of Formula (VII), which are used as intermediates in the synthesis of specific examples of compounds of Formula (I) disclosed herein, are

15 novel over the generalised disclosure in WO 00/21951. Hence, the present invention also provides a compound of Formula (X):



where R^{19} = ethyl, N,N-dimethylamino, pyrrolidin-1-yl (—N—) ,

or 1,4-morpholin-4-yl (—N—))

Formula (X)

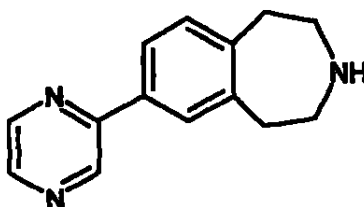
or a secondary-amine-protected derivative thereof, or a salt of the compound or derivative. These compounds can be made for example according to Descriptions 15a, 21-22, 21-22(a) and 21-22(b) hereinafter. Suitable secondary amine protecting groups which can be present in the protected derivatives are known to the skilled chemist and

25 include alkylloxycarbonyl (e.g. N-*tert*-butyloxycarbonyl, Boc) and alkanoyl (e.g. acetyl or trifluoroacetyl). The protected derivatives can be prepared using the standard protecting group chemistry on compound (X); for example by using the methods of Descriptions 3 (for Boc protection) or 12 (for acetyl protection) or by changing the protecting group used in the Descriptions (for other protecting groups).

35

The present invention also provides a compound of Formula (XI):

33



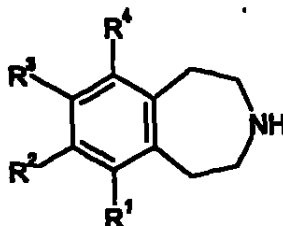
Formula (XI)

5

or a secondary-amine-protected derivative thereof, or a salt of the compound or derivative. These pyrazin-2-yl compounds and derivatives can be prepared for example by the methods of Descriptions 27 and 28.

10 The present invention also provides a process for preparing a compound of formula (I) or a salt thereof, which process comprises:

(a) reacting a compound of formula (VII):



Formula (VII)

with a compounds of formula (XII):

15



Formula (XII)

wherein R^1 to R^4 , t , B and A are as herein defined. The reaction of a compound of Formula (VII) with a compound of Formula (XII) is carried out by a reductive amination by standard methods know to those skilled in the art, for example by the use of sodium triacetoxyborohydride in a solvent such as 1,2-dichloroethane. The aldehydes of Formula (XII) may be prepared by methods known in the art, for example by the procedure described herein for Examples 173 (parts a-f) and Example 175 (parts a and b).

20

25

30

Compounds of formula (I) have been found to exhibit affinity for dopamine receptors, in particular the D_3 receptor, and are expected to be useful in the treatment of disease states which require modulation of such receptors, such as psychotic conditions. Many of the compounds of formula (I) have also been found to have greater affinity for dopamine D_3 than for D_2 receptors. The therapeutic effect of currently available antipsychotic agents (neuroleptics) is generally believed to be exerted via blockade of D_2 receptors; however this mechanism is also thought to be responsible for undesirable extrapyramidal side effects (eps) associated with many neuroleptic agents. Without wishing to be bound by theory, it has been suggested that blockade of the recently

36

characterised dopamine D₃ receptor may give rise to beneficial antipsychotic activity without significant eps. (see for example Sokoloff et al, Nature, 1990; 347: 146-151; and Schwartz et al, Clinical Neuropharmacology, Vol 16, No. 4, 295-314, 1993). Preferred compounds of the present invention are therefore those which have higher (e.g. $\geq 10\times$ or $\geq 100\times$ higher) affinity for dopamine D₃ than dopamine D₂ receptors (such affinity can be measured using standard methodology for example using cloned dopamine receptors – see herein). Said compounds may advantageously be used as selective modulators of D₃ receptors.

The compounds of formula (I) are of potential use as antipsychotic agents for example in the treatment of schizophrenia, schizo-affective disorders, psychotic depression, mania, paranoid and delusional disorders. Furthermore, they could have utility as adjunct therapy in Parkinsons Disease, particularly with compounds such as L-DOPA and possibly dopaminergic agonists, to reduce the side effects experienced with these treatments on long term use (e.g. see Schwartz et al., Brain Res. Reviews, 1998, 26, 236-242). From the localisation of D₃ receptors, it could also be envisaged that the compounds could also have utility for the treatment of substance abuse where it has been suggested that D₃ receptors are involved (e.g. see Levant, 1997, Pharmacol. Rev., 49, 231-252). Examples of such substance abuse include alcohol, cocaine, heroin and nicotine abuse. Other conditions which may be treated by the compounds include dyakinetik disorders such as Parkinson's disease, neuroleptic-induced parkinsonism and tardive dyskinesias; depression; anxiety, cognitive impairment including memory disorders such as Alzheimers disease, eating disorders, sexual dysfunction, sleep disorders, emesis, movement disorders, obsessive-compulsive disorders, amnesia, aggression, autism, vertigo, dementia, circadian rhythm disorders and gastric motility disorders e.g. IBS.

In a further aspect therefore the present invention provides a method of treating a condition for which modulation (especially antagonism/inhibition) of dopamine receptors (especially dopamine D₃ receptors) is beneficial, which comprises administering to a mammal (e.g. human) in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically (i.e physiologically) acceptable salt thereof. Such conditions in particular include psychoses/psychotic conditions such as schizophrenia, and substance abuse.

The invention also provides the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition in a mammal for which modulation (especially antagonism/inhibition) of dopamine receptors (especially dopamine D₃ receptors) is beneficial.

The invention also provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of a condition in a mammal for which modulation (especially antagonism/inhibition) of dopamine receptors (especially dopamine D₃ receptors) is beneficial.

A preferred use for D₃ antagonists according to the present invention is in the treatment of psychoses such as schizophrenia or in the treatment of substance abuse.

Thus, a still further aspect the invention provides a method of treating a psychotic condition (e.g. schizophrenia) or substance abuse which comprises administering to a

mammal (e.g. human) in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as herein defined or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

35

Also provided is the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a psychotic condition (e.g. schizophrenia) or substance abuse in a mammal.

Also provided is a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the treatment of a psychotic condition (e.g. schizophrenia) or substance abuse in a mammal.

Also provided is a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as an active therapeutic substance in a mammal, e.g. for use in the treatment of any of the conditions described herein.

"Treatment" includes prophylaxis, where this is appropriate for the relevant condition(s).

For use in medicine, the compounds of the present invention are usually administered as a standard pharmaceutical composition. The present invention therefore provides in a further aspect a pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically (i.e physiologically) acceptable salt thereof and a pharmaceutically (i.e physiologically) acceptable carrier. The pharmaceutical composition can be for use in the treatment of any of the conditions described herein.

The compounds of formula (I) may be administered by any convenient method, for example by oral, parenteral (e.g. intravenous), buccal, sublingual, nasal, rectal or transdermal administration and the pharmaceutical compositions adapted accordingly.

The compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts which are active when given orally can be formulated as liquids or solids, for example syrups, suspensions or emulsions, tablets, capsules and lozenges.

A liquid formulation will generally consist of a suspension or solution of the compound or pharmaceutically acceptable salt in a suitable liquid carrier(s) for example an aqueous solvent such as water, ethanol or glycerine, or a non-aqueous solvent, such as polyethylene glycol or an oil. The formulation may also contain a suspending agent, preservative, flavouring or colouring agent.

A composition in the form of a tablet can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s) routinely used for preparing solid formulations. Examples of such carriers include magnesium stearate, starch, lactose, sucrose and cellulose.

A composition in the form of a capsule can be prepared using routine encapsulation procedures. For example, pellets containing the active ingredient can be prepared using standard carriers and then filled into a hard gelatin capsule; alternatively, a dispersion or suspension can be prepared using any suitable pharmaceutical carrier(s), for example aqueous gums, celluloses, silicates or oils and the dispersion or suspension then filled into a soft gelatin capsule.

Typical parenteral compositions consist of a solution or suspension of the compound or pharmaceutically acceptable salt in a sterile aqueous carrier or parenterally acceptable oil, for example polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, lecithin, arachis oil or sesame oil. Alternatively, the solution can be lyophilised and then reconstituted with a suitable solvent just prior to administration.

36

Compositions for nasal administration may conveniently be formulated as aerosols, drops, gels and powders. Aerosol formulations typically comprise a solution or fine suspension of the active substance in a pharmaceutically acceptable aqueous or non-aqueous solvent and are usually presented in single or multidose quantities in sterile form in a sealed container, which can take the form of a cartridge or refill for use with an atomising device. Alternatively the sealed container may be a unitary dispensing device such as a single dose nasal inhaler or an aerosol dispenser fitted with a metering valve which is intended for disposal once the contents of the container have been exhausted. Where the dosage form comprises an aerosol dispenser, it will contain a propellant which can be a compressed gas such as compressed air or an organic propellant such as a fluorochlorohydrocarbon. The aerosol dosage forms can also take the form of a pump-atomiser.

Compositions suitable for buccal or sublingual administration include tablets, lozenges and pastilles, wherein the active ingredient is formulated with a carrier such as sugar and acacia, tragacanth, or gelatin and glycerin.

Compositions for rectal administration are conveniently in the form of suppositories containing a conventional suppository base such as cocoa butter.

Compositions suitable for transdermal administration include ointments, gels and patches.

Preferably the composition is in unit dose form such as a tablet, capsule or ampoule.

Each dosage unit for oral administration contains preferably from 1 to 250 mg (and for parenteral administration contains preferably from 0.1 to 25 mg) of a compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof calculated as the free base.

The pharmaceutically acceptable compounds of the invention will normally be administered in a daily dosage regimen (for an adult patient) of, for example, an oral dose of between 1 mg and 500 mg, preferably between 10 mg and 400 mg, e.g. between 10 and 250 mg or an intravenous, subcutaneous, or intramuscular dose of between 0.1 mg and 100 mg, preferably between 0.1 mg and 50 mg, e.g. between 1 and 25 mg of the compound of the formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof calculated as the free base, the compound being administered 1 to 4 times per day. Suitably the compounds will be administered for a period of continuous therapy, for example for a week or more.

Biological Test Methods

Binding experiments on cloned dopamine (e.g. D2, D3 and D4) receptors

The ability of the compounds to bind selectively to human D2/D3/D4 dopamine receptors can be demonstrated by measuring their binding to cloned receptors. The inhibition constants (K_i) of test compounds for displacement of [^{125} I]-Iodosulpride binding to human D2/D3 and [^{3} H]-YM-09151 to D4 dopamine receptors expressed in CHO cells were determined as follows. The cell lines were shown to be free from bacterial, fungal and mycoplasma contaminants, and stocks of each were stored frozen in liquid nitrogen. Cultures were grown as monolayers or in suspension in standard cell culture media. Cells were recovered by scraping (from monolayers) or by centrifugation (from suspension

cultures), and were washed two or three times by suspension in phosphate buffered saline followed by collection by centrifugation. Cell pellets were stored frozen at -80°C. Crude cell membranes were prepared by homogenisation followed by high-speed centrifugation, and characterisation of cloned receptors achieved by radioligand binding.

37

- 5 **Preparation of CHO cell membranes:** Cell pellets were gently thawed at room temperature, and resuspended in about 20 volumes of ice-cold Extraction buffer; 5mM EDTA, 50mM Trizma pre-set crystals (pH7.4@37°C), 1mM MgCl₂, 5mM KCl and 120mM NaCl. The suspension was homogenised using an Ultra-Turrax at full speed for 15 seconds. The homogenate was centrifuged at 18,000 r.p.m for 15 min at 4°C in a
10 Sorvall RC5C centrifuge. Supernatant was discarded, and homogenate re-suspended in extraction buffer then centrifugation was repeated. The final pellet was resuspended in 50mM Trizma pre-set crystals (pH 7.4 @ 37°C) and stored in 1ml aliquot tubes at -80°C (D2 = 3.0E+08 cells, D3 = 7.0E+07 cells and D4 = 1.0E+08 cells). The protein content was determined using a BCA protocol and bovine serum albumin as a standard (Smith, P.
15 K., et al., Measurement of protein using bicinchoninic acid. Anal. Biochem. 150, 76-85 (1985)).

- Binding experiments:** Crude D2/D3 cell membranes were incubated with 0.03nM [¹²⁵I]-Iodosulpride (~2000 Ci/mmol; Amersham, U. K.) and D4 with 0.8nM [³H]-YM-09151 (~85Ci/mmol; NEN, UK), and the test compound in a buffer containing
20 50mM Trizma pre-set crystals (pH 7.4 @ 37°C), 120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 0.3% (w/v) bovine serum albumin. The total volume is 0.2ml and incubated in a water bath at 37°C for 40 minutes. Following incubation, samples were filtered onto GF/B Unifilters using a Canberra Packard Filtermate, and washed four times
25 with ice-cold 50mM Trizma pre-set crystals (pH 7.4 @ 37°C). The radioactivity on the filters was measured using a Canberra Packard Topcount Scintillation counter. Non-specific binding was defined with 10µM SKF-102161 (YM-09151). For competition curves, 10 serial log concentrations of competing cold drug were used (Dilution range: 10µM-10pM). Competition curves were analysed using Inflexion, an iterative curve fitting programme in Excel. Results were expressed as pKi values where
30 $pKi = -\log_{10}[Ki]$.

The exemplified compounds have pKi values within the range of 7.5 – 9.5 at the dopamine D3 receptor. Selected especially preferred compounds are as follows, with pKi values between 8.0 – 9.5. pKi results are only estimated to be accurate to about ±0.2-0.3.

- 35 Examples: 1, 5, 8, 13, 14, 22, 51, 61, 63, 67, 70, 72, 74, 91, 93, 95, 96, 99, 100, 126, 130, 131, 133, 135, 137, 138, 143, 146, 168, 169, 173, 176.

Functional Activity at cloned dopamine receptors

- 40 The functional activity of compounds at human D2 and human D3 receptors (i.e. agonism or antagonism) may be determined using a Cytosensor Microphysiometer (McConnell HM et al Science 1992 257 1906-1912). In Microphysiometer experiments, cells (hD2_CHO or hD3_CHO) were seeded into 12mm Transwell inserts (Costar) at 300000 cells/cup in foetal calf serum (FCS)-containing medium. The cells were incubated for 6h at 37°C in 5%CO₂, before changing to FCS-free medium. After a further 16-18h, cups

38

were loaded into the sensor chambers of the Cytosensor Microphysiometer (Molecular Devices) and the chambers perfused with running medium (bicarbonate-free Dulbecco's modified Eagles medium containing 2 mM glutamine and 44 mM NaCl) at a flow rate of 100 ul/min. Each pump cycle lasted 90s. The pump was on for the first 60s and the acidification rate determined between 68 and 88s, using the Cytosoft programme. Test compounds were diluted in running medium. In experiments to determine agonist activity, cells were exposed (4.5 min for hD2, 7.5 min for hD3) to increasing concentrations of putative agonist at half hour intervals. Seven concentrations of the putative agonist were used. Peak acidification rate to each putative agonist concentration was determined and concentration-response curves fitted using Robofit [Tilford, N.S., Bowen, W.P. & Baxter, G.S. Br. J. Pharmacol. (1995), Vol. 115, 160P]. In experiments to determine antagonist potency, cells were treated at 30 min intervals with five pulses of a submaximal concentration of quinpirole (100 nM for hD2 cells, 30 nM for hD3 cells), before exposure to the lowest concentration of putative antagonist. At the end of the next 30 min interval, cells were pulsed again with quinpirole (in the continued presence of the antagonist) before exposure to the next highest antagonist concentration. In all, five concentrations of antagonist were used in each experiment. Peak acidification rate to each agonist concentration was determined and concentration-inhibition curves fitted using Robofit.

Examples

The invention is further illustrated by the following non-limiting examples :

Description 1

2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepine

1,2-Phenylenediacetonitrile (7.5g, 48 mmol) dissolved in ethanol (150ml) was added to Raney Ni (2g) which had been previously washed with ethanol (3x20ml). The mixture was then hydrogenated at 50°C at 50psi pressure with shaking for 24h. The reaction mixture was then cooled to room temperature and filtered through a pad of kieselguhr and washed through with ethanol (100ml). The filtrate was evaporated *in vacuo* to give a brown oil which was chromatographed on silica gel (100g), eluting with 2-10% methanol in CH₂Cl₂ to give the title compound as a brown oil (2.45g, 35%).

Mass spectrum (API⁺) Found: 148 (MH⁺). C₁₀H₁₃N requires 147.

Description 2

7-Hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine, hydrobromide

7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (10 g) (known from M. Kanao et al., *Chem. Pharm. Bull.* 1982, 30, 180-188) in 48% aqueous hydrobromic acid (350 ml) was allowed to stir at 100 °C for 4 h. The mixture was cooled to 20 °C then evaporated to dryness *in vacuo* to give the title compound (14.5 g) as a brown solid.

Mass spectrum (API⁺): Found 164 (MH⁺). C₁₀H₁₃NO requires 163.

¹H NMR (DMSO) δ: 2.80 – 3.25 (8H, m), 4.42 (2H, br s), 6.50 – 6.70 (2H, m), 6.98 (1H, d, J = 8 Hz), 8.86 (1H, br s).

5

Description 3

3-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-7-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine

To a solution of 7-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine, hydrobromide (14.5 g) in tetrahydrofuran (100 ml) and water (70 ml), was added triethylamine (8 g), followed by a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (14 g) in THF (20 ml). The resulting mixture was allowed to stir at 20 °C for 16 h, partitioned between ethyl acetate (200 ml) and water (200 ml). The aqueous layer was washed with ethyl acetate (100 ml). The combined organic extracts were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (100 ml), dried (Na₂SO₄) and evaporated to dryness *in vacuo*. The resulting oil was purified by silica gel chromatography. Elution with ethyl acetate in hexane (10% - 30%) gave the title compound (8 g).

Mass spectrum (API⁺): Found 164 (MH⁺-Boc). C₁₅H₂₁NO₃ requires 263.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 2.75 – 2.87 (4H, m), 3.40 – 3.60 (4H, m), 4.95 (1H, s), 6.50 – 6.62 (2H, m), 6.96 (1H, d, J = 8 Hz).

Description 4

3-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-7-trifluoromethylsulfonyloxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine

To a stirred mixture of 3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-7-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine (7 g) and triethylamine (5.4 ml) in dry dichloromethane under argon at -20 °C, was added, dropwise, trifluoromethanesulfonic anhydride (5 ml). The resulting mixture was allowed to warm slowly to 20 °C over 16 h, then was poured into saturated aqueous sodium bicarbonate (200 ml) and extracted with dichloromethane (2 x 150 ml). The combined organic extracts were washed with brine (150 ml), dried (Na₂SO₄) and evaporated *in vacuo* to give an amber oil. Silica gel chromatography, eluting with ethyl acetate in hexane (10% - 30%) gave the title compound (7 g) as an amber oil.

Mass spectrum (API⁺): Found 396 (MH⁺). C₁₆H₂₀F₃NO₅S requires 395.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 2.85 – 2.95 (4H, m), 3.5 – 3.65 (4H, m), 7.00 – 7.05 (2H, m), 7.15 – 7.27 (1H, m).

Description 5

3-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine

A mixture of 3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-7-trifluoromethylsulfonyloxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine (4.78 g, 12.1 mmol), zinc cyanide (1.42 g, 15.6 mmol) and *tetrakis*-triphenylphosphine palladium (0) (1.4 g, 1.2 mmol, 10 mol%), in dry dimethylformamide

(50ml) was stirred at 100 °C for 3 h under argon. After cooling to room temperature the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (120 ml) and filtered. The filtrate was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (100 ml), then water (2 x 50 ml), then brine (50 ml). The organic layer was dried over sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to give brown oil, which was purified by chromatography on silica gel with 20 – 100% ethyl acetate - hexane elution to give the title compound (0.765 g, 23%) as a brown oil.

Mass spectrum (API⁺): Found 173 (MH⁺-Boc). C₁₆H₂₀N₂O₂ requires 272.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 2.93 (4H, m), 3.56 (4H, m), 7.21 (1H, d, J = 8 Hz), 7.42 (2H, m).

Description 6

7-Cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

A mixture of 3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (765 mg, 2.81 mmol) and trifluoroacetic acid (2 ml), in dichloromethane (20 ml) was stirred at 40 °C for 1 h. The reaction mixture was evaporated to dryness *in vacuo* and partitioned between ethyl acetate (50 ml) and water (50 ml). The aqueous layer was basified using potassium carbonate and re-extracted with ethyl acetate (2 x 30ml). The combined basic organic extracts were dried over sodium sulfate and evaporated *in vacuo* to give the title compound as a colourless oil (212 mg, 44%).

Mass spectrum (API⁺): Found 173 (MH⁺). C₁₁H₁₂N₂ requires 172.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.04 (1H, br s), 2.95 (8H, m), 7.18 (1H, d, J = 8 Hz), 7.38 (2H, m).

Description 7

3-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-7-(3-(5-methyl)-1,2,4-oxadiazolyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

To a suspension of sodium methoxide (0.6 g, 11 mmol) in anhydrous methanol (12ml) under argon, was added hydroxylamine hydrochloride (0.76 g, 11 mmol), followed by 3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (1.5 g, 5.5 mmol). The mixture was stirred under reflux for 16 h, then allowed to cool to room temperature. The methanol was evaporated *in vacuo* and the resulting residue partitioned between dichloromethane (100 ml) and water (100 ml). The aqueous layer was washed with more CH₂Cl₂ (100 ml). The combined organic extracts were dried and evaporated *in vacuo* to give a solid (1.8 g), which was mixed with acetic anhydride (15 ml) and heated at 120 °C for 2 h. Excess acetic anhydride was evaporated *in vacuo* and the resulting oily residue partitioned between CH₂Cl₂ (250 ml) and saturated sodium bicarbonate solution (250 ml). The organic layer was washed with more bicarbonate solution (200 ml), dried, and evaporated to give an oil. Gravity silica gel chromatography eluting with ethyl acetate in hexane gave the title compound (3.2 g, 73 %) as a colourless oil.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.65 (3H, s), 2.96 (4H, m), 3.58 (4H, m), 7.22 (1H, d, J = 8 Hz), 7.80 (2H, m).

Description 8

5 7-(3-(5-Methyl)-1,2,4-oxadiazolyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

A solution of 3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-7-(3-(5-methyl)-1,2,4-oxadiazolyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (1.2 g, 3.6 mmol) in CH₂Cl₂ (15 ml) and trifluoroacetic acid (15 ml) was heated under reflux for 2 h. Solvent was evaporated *in vacuo* and the residue partitioned between diethyl ether (50 ml) and water (50 ml). The aqueous layer was saturated with potassium carbonate then extracted with CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). The combined organic extracts were dried and evaporated *in vacuo* to give the title compound (0.74 g, 88 %) as an oil.

Mass spectrum (API⁺): Found 230 (MH⁺). C₁₃H₁₅N₃O requires 229.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.80 (1H, br s), 2.65 (3H, s), 2.90 - 3.00 (8H, m), 7.20 (1H, d, J = 8 Hz), 7.75 - 7.85 (2H, m).

Description 9

20 7-(3-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinyl)carboxamide

To a solution of 3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (5.44 g, 20 mmol) cooled in ice bath, was added potassium carbonate (0.4 g) in water (1 ml), followed by dropwise addition of 30 % w/w hydrogen peroxide (2.4 ml). The resulting mixture was stirred at 5 °C for 5 min, then the ice-bath was removed. After another 5 min, water (100 ml) was added. The solid precipitate was collected by filtration and dried to give the title compound (4.35 g, 75 %) as a colourless solid.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.48 (9H, s), 2.96 (4H, m), 3.56 (4H, m), 5.60 - 6.30 (2H, br d), 7.19 (1H, d, J = 8 Hz), 7.50 - 7.80 (2H, m).

Description 10

30 3-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-7-(5-(3-methyl)-1,2,4-oxadiazolyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

A mixture of 7-(3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepinyl)carboxamide (4.29 g, 14.8 mmol) and *N,N*-dimethyl acetamide dimethyl acetal (6 ml, 41 mmol) was heated at 125 °C under argon. Methanol was removed from the reaction by means of a distillation condenser over 2 h. The reaction mixture was further evaporated *in vacuo* to give a thick brown oily residue. To this residue was added, in order, dioxan (10 ml), 5M sodium hydroxide (4 ml), hydroxylamine hydrochloride (1.4 g, 20 mmol) and 70 % aqueous acetic acid (20 ml). The combined mixture was allowed to stir at room temperature for 15 min and then at 90 °C for 1 h. The mixture was treated with water (100 ml) and extracted with CH₂Cl₂ (2x150 ml). Combined organic extracts were washed with saturated sodium bicarbonate (100 ml), dried and evaporated *in vacuo*

to give an oil. Gravity silica gel chromatography, eluting with ethyl acetate in hexane, gave the title compound (3.9 g, 80 %) as a colourless solid. 42

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.47 (3H, s), 2.98 (4H, m), 3.60 (4H, m), 7.27 (1H, d, J = 8 Hz), 7.80 - 7.90 (2H, m). 5

Description 11

7-(5-(3-Methyl)-1,2,4-oxadiazolyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

A solution of 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-7-(5-(3-methyl)-1,2,4-oxadiazolyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (3.8 g, 11.6 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml) and trifluoroacetic acid (12 ml) was heated under reflux for 2 h. Solvent was evaporated *in vacuo* and the residue partitioned between diethyl ether (200 ml) and water (200 ml). The aqueous layer was saturated with potassium carbonate then extracted with CH₂Cl₂ (3 x 200 ml). The combined organic extracts were dried and evaporated *in vacuo* to give the title compound (2.4 g, 91 %) as a colourless solid. 10 15

Mass spectrum (AP⁺): Found 230 (MH⁺). C₁₃H₁₃N₃O requires 229.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.86 (1H, br s), 2.47 (3H, s), 3.00 (8H, m), 7.25 (1H, d, J = 8 Hz), 7.80 - 7.90 (2H, m). 20

Description 12

3-Acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

A solution of acetic anhydride (6.37 g, 0.062 mol) in dichloromethane (50 ml) was added dropwise to a stirred solution of 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (8.35 g, 0.057 mol) and triethylamine (8.7 ml) in dichloromethane (50 ml) at 0 °C under argon. After stirring at room temperature for 18 h, water (80 ml) was added and the organic layer separated. The organic layer was washed with 0.5 M hydrochloric acid (50 ml), saturated sodium bicarbonate solution (50 ml), water (50 ml) and then dried (Na₂SO₄). Evaporation of the solvent *in vacuo* gave the title compound (10.24 g, 95 %) as a yellow oil which solidified on standing. 25 30

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2.18 (3H, s), 2.85 - 3.00 (4H, m), 3.55 - 3.60 (2H, m), 3.72 - 3.80 (2H, m), 7.10 - 7.20 (4H, m). 35

Mass Spectrum AP⁺: Found 190 (MH⁺). C₁₂H₁₅NO requires 189.

Description 13

3-Acetyl-7-chlorosulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

A solution of 3-acetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (4.0 g, 0.021 mol) in dichloromethane (25 ml) was added dropwise to a stirred solution of chlorosulphonic acid in dichloromethane (25 ml) at -70 °C under argon. After warming to room temperature, the reaction was stirred for 18 h before being quenched in ice/water (200 ml). The resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 100 ml), dried (Na₂SO₄) and the 40

solvent evaporated *in vacuo* to give the title compound (2.74 g, 45 %) as a pale yellow solid.

¹H NMR: δ (CDCl₃): 2.21 (3H, s), 3.0 - 3.10 (4H, m), 3.60 - 3.70 (2H, m), 3.74 - 3.80 (2H, m), 7.35 - 7.40 (1H, m), 7.80 - 7.85 (2H, m).

Mass spectrum AP⁺: Found 288 & 290 (MH⁺). C₁₂H₁₄NSO₂Cl requires 287 & 289.

Description 14

3-Acetyl-7-methylsulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

To a stirred solution of sodium sulphite (1.60 g, 12.6 mmol) and sodium hydrogen carbonate (1.14 g, 13.56 mmol) in water (25 ml) was added 3-acetyl-7-chlorosulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (2.6 g, 9.04 mmol) in tetrahydrofuran (10 ml). The reaction mixture was then heated at 75 °C for 2 h, cooled to 30 °C and methyl iodide (2.8 ml, 45.20 mmol) added. After stirring at 50 °C for 24 h, the reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between water (50 ml) and ethyl acetate (100 ml). The aqueous layer was then separated and further extracted with ethyl acetate (2 x 80 ml). The combined organics were then dried (Na₂SO₄) and the solvent removed *in vacuo* to give the title compound (1.77 g, 73 %) as a pale yellow solid.

¹H NMR (CDCl₃) 2.20 (3H, s), 2.99 - 3.05 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.61 - 3.64 (2H, m), 3.73 - 3.77 (2H, m), 7.32 - 7.37 (1H, m), 7.7 - 7.75 (2H, m).

Mass Spectrum AP⁺: Found 268 (MH⁺). C₁₃H₁₇NSO₃ requires 267.

Description 15

7-Methylsulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

A solution of 3-acetyl-7-methylsulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (1.75 g, 6.55 mmol) in 5 M hydrochloric acid was heated at reflux for 18 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature, basified to pH = 12 with potassium carbonate and the solvent evaporated *in vacuo*. The solid residue was then extracted with ethyl acetate (5 x 60 ml) and the combined organics dried (Na₂SO₄). The solvent was then evaporated *in vacuo* to give the title compound (450 mg, 32 %) as a pale yellow oil.

¹H NMR (CDCl₃) 1.88 (1H, br s), 2.95 - 3.13 (8H, m), 3.04 (3H, s), 7.25 - 7.30 (1H, d), 7.65 - 7.72 (2H, m).

Mass Spectrum AP⁺: Found 226 (MH⁺). C₁₁H₁₅NSO₂ requires 225.

Description 15a

7-Ethylsulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

This compound was prepared in a similar manner to Descriptions 14 and 15, using ethyl iodide instead of methyl iodide.

Mass Spectrum AP⁺: Found 240 (MH⁺). C₁₂H₁₇NSO₂ requires 239.

Description 16

43

3-Trifluoroacetyl-7-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine 44

5 (a) Trifluoroacetic anhydride (13.2 ml) was added to a solution of 7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (14.5 g) and triethylamine (14.2 ml) in dichloromethane (300 ml) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature over 1.5 h, then washed with saturated sodium bicarbonate solution (300 ml), the organic layer dried and evaporated to give 3-trifluoroacetyl-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine as a yellow oil (20.3 g).

10 (b) 3-Trifluoroacetyl-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (20.3 g) and nickel-aluminium alloy (35.5 g) in 75% aq. formic acid (400 ml) were heated at 80 °C for 3 h. The reaction was allowed to cool, filtered and the filtrate extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed with saturated sodium bicarbonate solution, dried and evaporated to give 3-trifluoroacetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-carbaldehyde (20.0 g) as a yellow oil.

15 (c) 3-Trifluoroacetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-carbaldehyde (20.0 g) and hydroxylamine hydrochloride (6.1 g) in pyridine (140 ml) were stirred overnight and the reaction then evaporated *in vacuo*. The residue was partitioned between ethyl acetate and 10% sodium carbonate solution and the combined organic layers dried and evaporated to give 3-trifluoroacetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-carbaldehyde oxime (17.2 g) as a yellow solid.

20 (d) To a solution of 3-Trifluoroacetyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-carbaldehyde oxime (17.2 g) in chloroform (700 ml) was added N-bromosuccinimide (11.8 g), portionwise over 5 min., and the mixture stirred for 1.5 h. 2-Chloropropene (30.3 ml) was added and the reaction cooled to -20 °C. Triethylamine (25.1 ml) in chloroform was added over 10 min. and the reaction stirred at room temperature for 18 h. The solution was washed with 2M HCl, dried and evaporated and the residue chromatographed on Si gel, gradient eluting with 10-20% EtOAc in hexane to give the title compound (7.1 g) as a yellow oil.

Mass spectrum (AP⁺) : Found 325 [MH⁺] C₁₆H₁₅N₂O₂F₃ requires 324.

30

Description 17**7-(5-Methyl-isoxazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine**

35 A mixture of 3-trifluoroacetyl-7-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (7.1 g) and K₂CO₃ (12.1 g) in 1:1 methanol:water (400 ml) was heated at 50 °C for 1 h. The mixture was cooled, poured into water (500 ml) and extracted with dichloromethane. The combined organic layers were dried and evaporated *in vacuo* to give the title compound as a yellow oil (3.9 g).

Mass spectrum (AP⁺) : Found 229 [MH⁺] C₁₄H₁₆N₂O requires 228.

40

Description 17a**7-(5-Methyl-isoxazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine hydrochloride**

a) 7-(1-Hydroxyimino-ethyl)-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

- 7-Acetyl-3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine (8.9g, 30.8mmol) was dissolved in pyridine (30ml) and hydroxylamine hydrochloride (2.3g, 33mmol) was added and the mixture stirred for 2 h at room temperature. The solvent was evaporated and hexane (300ml) and water (100ml) were added and the colourless precipitate was filtered and washed with hexane (3 x 100ml). The compound was dried in vacuo to give the title compound (6.23g, 66%).

10 Mass Spectrum AP^+ : Found 205 ($[M-Boc]^+$). $C_{17}H_{24}N_2O_3$ requires 304.

b) 7-(5-Methyl-isoxazol-3-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepine-3-carboxylic acid tert-butyl ester

- 7-(1-Hydroxyimino-ethyl)-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (2.89g, 9.5mmol) was cooled to 0°C in tetrahydrofuran (70ml) under argon. Butyllithium (7.6ml, 2.5M in hexane, 19mmol) was added dropwise to give an orange solution which was stirred for 1 h. N-Methyl-N-methoxy acetamide (824mg, 8mmol) was added dropwise in tetrahydrofuran (30ml) over 3 min. The mixture was stirred for 1 h and then poured into water (27ml) and concentrated sulphuric acid (3ml). The resulting mixture was heated to reflux for 1 h and then cooled and neutralised with solid sodium bicarbonate. The mixture was partitioned between dichloromethane (200ml) and water (100ml) and the layers separated. The aqueous portion was extracted with dichloromethane (2 x 100ml) and the combined organic extracts were evaporated. The residue was treated with dichloromethane (50ml) and di-*tert*-butyl dicarbonate (2.18g, 10mmol) and the mixture stirred for 20 min, washed with water (50ml) and evaporated. The residue was treated with pyridine (10ml) and hydroxylamine hydrochloride (0.77g, 11mmol) and the mixture stirred for 1 h. The solvent was evaporated and the residue dissolved in dichloromethane (50 ml) which was washed with dilute hydrochloric acid (3 x 50ml, 0.5M). The solvent was evaporated and the residue was purified by silica gel chromatography (eluent dichloromethane) which gave the title compound as a colourless solid (447mg, 61%).

Mass Spectrum AP^+ : Found 229 ($[M-Boc]^+$). $C_{19}H_{24}N_2O_3$ requires 328.

- 35 c) 7-(5-Methyl-isoxazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine hydrochloride

7-(5-Methyl-isoxazol-3-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepine-3-carboxylic acid tert-butyl ester (1.9g, 5.8mmol) was treated with ethanol (20ml) followed by a saturated ethanolic hydrochloride solution (20ml). The mixture was stirred for 12 h until a precipitate was observed. Diethyl ether (100ml) was added and the precipitate filtered and dried in vacuo to give the title compound as a colourless solid (1.25g, 81%).

46

Mass Spectrum AP^+ : Found 229 $[(M+H)^+]$. $C_{14}H_{16}N_2O$ requires 228.

^1H NMR (MeOD) δ : 2.47 (3H, s), 3.20 (4H, m), 3.33 (4H, m), 6.55 (1H, s), 7.34 (1H, d, J = 8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8 Hz), 7.68 (1H, s).

5

Description 18

3-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-7-methanesulfonyloxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

10 A solution of 3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-7-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (3.0 g, 0.011 mol), methanesulfonylchloride (1.44 g, 0.013 mol), triethylamine (1.27 g, 0.013 mol) and dichloromethane (50 ml) was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was then partitioned between dichloromethane (50 ml) and a saturated solution of sodium hydrogen carbonate (50 ml). The organic layer was separated, washed with water (50 ml) and then dried (Na_2SO_4). The solvent was then evaporated *in vacuo* to give the title compound (3.85 g, 99 %) as a pale yellow oil.

15

^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 1.48 (9H, s), 2.86 - 2.92 (4H, m), 3.13 (3H, s), 3.53 - 3.56 (4H, m), 7.00 - 7.03 (2H, m), 7.13 - 7.16 (1H, m).

20 Mass spectrum (AP^+): Found 242 $[M-BOC]H^+$. $C_{16}H_{23}NSO_5$ requires 341.

Description 19

7-Methanesulfonyloxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

25 A solution of 3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-7-methanesulfonyloxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (3.8 g, 0.011 mol), trifluoroacetic acid (3.76 g, 0.033 mol) and dichloromethane (50 ml) was heated at 50 °C for 5h. The solvents were then evaporated *in vacuo* and the residue partitioned between water (200 ml) and ethyl acetate (150 ml). The aqueous layer was removed and washed with ethyl acetate (100 ml) and then basified to pH 14 with 40% sodium hydroxide. The suspension was then extracted with ethyl acetate (3 x 150 ml) and the combined organic layers dried (Na_2SO_4). The solvents were evaporated *in vacuo* to give the title compound (2.15 g, 80 %) as a colourless oil.

30

^1H NMR ($CDCl_3$) δ : 2.88 - 3.00 (8H, m), 3.13 (3H, s), 6.99 - 7.03 (2H, m), 7.12 (1H, d).

35

Mass spectrum (AP^+): Found 242 (MH) $^+$. $C_{11}H_{15}NSO_3$ requires 241.

Description 20

3-(3-Chloropropyl)-7-methanesulfonyloxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

40 A mixture of 7-methanesulfonyloxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (1.75g, 7.3 mmol), 1-bromo-3-chloropropane (0.80 ml, 8.1 mmol) and triethylamine (3 ml, 21.5 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (25 ml) was heated at reflux for 5h. The mixture was cooled, evaporated *in vacuo* and the residue partitioned between water (100 ml) and

ethyl acetate (100 ml). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (100 ml) and the combined organics washed with brine (150 ml), dried (Na_2SO_4) and evaporated *in vacuo*. Purification by chromatography on silica gel using 10 - 70% ethyl acetate in hexane gradient elution gave the title compound as a pale orange oil (1.22g, 53%).

47

5 Mass spectrum (API^+): Found 318 (MH^+). $\text{C}_{14}\text{H}_{20}^{35}\text{ClNO}_3\text{S}$ requires 317.

^1H NMR δ 1.85 - 2.05 (2H, m), 2.55 - 2.70 (6H, m), 2.85 - 2.95 (4H, m), 3.12 (3H, s), 3.60 - 3.66 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.95 - 7.15 (3H, m).

10 The following compounds were prepared in a similar manner to Description 20:

(a) 3-(3-Chloropropyl)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine.

15 Mass spectrum (API^+): Found 249 (MH^+). $\text{C}_{14}\text{H}_{17}^{35}\text{ClN}_2$ requires 248.
Prepared from the compound of Description 6.

(b) 3-(3-Chloropropyl)-7-(5-methyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine.

20 Mass spectrum (API^+): Found 306 (MH^+). $\text{C}_{16}\text{H}_{20}^{35}\text{ClN}_3\text{O}$ requires 305.
Prepared from the compound of Description 8.

(c) 3-(3-Chloropropyl)-7-methylsulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

25 Mass spectrum (API^+): Found 302 (MH^+). $\text{C}_{14}\text{H}_{20}^{35}\text{ClNO}_2\text{S}$ requires 301.
Prepared from the compound of Description 15.

(d) 3-(3-Chloropropyl)-7-(morpholin-4-yl)sulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

30 Mass spectrum (API^+): Found 373 (MH^+). $\text{C}_{17}\text{H}_{25}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ requires 372.
Prepared from the compound of Description 22.

(e) 3-(3-Chloropropyl)-7-(5-methyl-oxazol-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

35 Mass spectrum (API^+): Found 305 (MH^+). $\text{C}_{17}\text{H}_{21}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$ requires 304.
Prepared from the compound of Description 25.

(f) 3-(3-Chloropropyl)-7-ethylsulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

40 Mass spectrum (API^+): Found 316 (MH^+). $\text{C}_{15}\text{H}_{22}^{35}\text{ClNO}_2\text{S}$ requires 315.
Prepared from the compound of Description 15a.

(g) 3-(3-Chloropropyl)-7-(pyrrolidine-1-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

45 Mass spectrum (API^+): Found 357 (MH^+). $\text{C}_{17}\text{H}_{25}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ requires 356.

48

Prepared from the compound of Description 22(a).

(h) 3-(3-Chloropropyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-sulfonic acid dimethylamide

- 5 Mass spectrum (AP⁺): Found 331 (MH⁺). C₁₅H₂₃³⁵ClN₂O₂S requires 330.
Prepared from the compound of Description 22(b).

(i) 3-(3-Chloropropyl)-7-pyrazin-2-yl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine
Mass spectrum (AP⁺): Found 302 (MH⁺). C₁₇H₂₀³⁵ClN₃ requires 301.

- 10 Prepared from the compound of Description 28.

(j) 3-(3-Chloropropyl)-7-(5-methyl-isoxazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

Mass spectrum (AP⁺): Found 305 (MH⁺). C₁₇H₂₁³⁵ClN₂O requires 304.

- 15 Prepared from the compound of Description 17.

Description 21

3-Acetyl-7-(morpholin-4-yl)sulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

- 20 A mixture of 3-acetyl-7-chlorosulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (4.0 g, 13.9 mmol), morpholine (1.8 ml, 20.8 mmol) and triethylamine (2.14 ml, 15.3 mmol) in tetrahydrofuran (120 ml) was heated at 60 °C for 3 h. The reaction mixture was then cooled, filtered and the filtrate evaporated *in vacuo* to give a yellow solid. Crystallisation from dichloromethane/*n*-hexane gave the title compound as an off-white solid (4.4 g, 94 %).

Mass Spectrum AP⁺: Found 339 (MH⁺). C₁₆H₂₂N₂SO₄ requires 338.

Description 22

7-(Morpholin-4-yl)sulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

- 30 A solution of 3-acetyl-7-(morpholin-4-yl)sulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (3.0 g, 8.9 mmol) in 5 M hydrochloric acid was heated at reflux for 18 h. The reaction mixture was then cooled to room temperature, basified to pH = 12 with potassium carbonate and the solvent evaporated *in vacuo*. The solid residue was then extracted with ethyl acetate (5 x 100 ml) and the combined organics dried (Na₂SO₄). The solvent was

- 35 then evaporated *in vacuo* to give the title compound (1.49 g, 57 %) as a pale yellow oil.

Mass Spectrum AP⁺: Found 297 (MH⁺). C₁₄H₂₀N₂SO₃ requires 296.

The following compounds were prepared in a similar manner to Descriptions 21 and 22:

(a) 7-(Pyrrolidine-1-sulfonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

- 40 Mass Spectrum AP⁺: Found 281 (MH⁺). C₁₄H₂₀N₂SO₂ requires 280.

Prepared using pyrrolidine instead of morpholine in Description 21.

—

(b) 2,3,4,5-Tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-sulfonic acid dimethylamide

Mass Spectrum AP^+ : Found 255 (MH^+). $C_{12}H_{18}N_2SO_2$ requires 254.

Prepared using dimethylamine instead of morpholine in Description 21.

49

5

Description 23**3-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-carboxylic acid prop-2-ynyl amide**

10 A mixture of 3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-7-cyano-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (10 g, 37 mmol) and KOH (4.1 g, 73 mmol) in EtOH (100 ml) and water (20 ml) was heated under reflux for 24 h. Mixture allowed to cool and evaporated *in vacuo* and the residue redissolved in water (150 ml). The solution was acidified to pH4 and the precipitate filtered and dried. The crude acid (5 g, 17 mmol) was then dissolved in dichloromethane (100 ml), under Argon and propargylamine (0.77 g, 14 mmol), EDC (2.9 g 15 mmol) and

15 HOBT (200 mg) added and the reaction stirred for 18 h. Saturated $NaHCO_3$ solution (100 ml) was added and the organic layer separated. The aqueous layer was re-extracted with dichloromethane and the combined organic layers dried and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by silica gel chromatography (gradient elution, hexane/ethyl acetate) to give the title compound (3.8 g) as a colourless solid.

20 Mass Spectrum AP^+ : Found 327 ($[M-H]^+$). $C_{19}H_{24}N_2O_3$ requires 328.

Description 24**3-(*tert*-Butyloxycarbonyl)-7-(5-methyl-oxazol-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine**

25 A mixture of 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-carboxylic acid prop-2-ynyl amide (3.8 g) and mercury (II) acetate (350 mg) in glacial acetic acid was heated under reflux for 1.5 h. After cooling, the solvent was removed *in vacuo* and the residue partitioned between EtOAc (200 ml) and saturated $NaHCO_3$ solution (100 ml). The aqueous layer was re-extracted with EtOAc and the combined organic layers dried and evaporated *in*

30 *vacuo*. The residue was purified using silica gel chromatography (gradient elution, hexane/EtOAc) to give the title compound (2.35 g) as a colourless oil.

Mass Spectrum AP^+ : Found 229 ($[M-Boc]^+$). $C_{19}H_{24}N_2O_3$ requires 328.

Description 25**7-(5-Methyl-oxazol-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine**

Prepared from Description 24 by a similar procedure to that of Description 6.

Mass Spectrum AP^+ : Found 229 (MH^+). $C_{14}H_{16}N_2O$ requires 228.

Description 26**40 7-Acetyl-3-(*tert*-butyloxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine**

50

- To a stirred solution of 3-(*tert*-butoxycarbonyl)-7-trifluoromethylsulfonyloxy-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine (10 g, 25.3 mmol) in anhydrous dimethylformamide (100 ml) under argon at room temperature, was added triethylamine (7.05 ml, 50.6 mmol), butyl vinyl ether (16.4 ml, 126.6 mmol), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (0.412 g, 1 mmol) and palladium acetate (0.202 g, 0.9 mmol) sequentially. The resultant mixture was heated at 85°C for 1.5 h and cooled to room temperature. 4 % Aqueous hydrochloric acid (150 ml) was added and stirring continued for 0.5 h. The reaction mixture was extracted with dichloromethane (3 x 300 ml) and the combined organics washed with water (4 x 500 ml), dried (Na₂SO₄) and evaporated *in vacuo* to afford a brown gum. Chromatography on silica gel with 0 - 30% ethyl acetate - hexane gradient elution gave the title compound (5.8 g, 79 %) as a colourless solid.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.49 (9H, s), 2.58 (3H, s), 2.96 (4H, m), 3.57 (4H, m), 7.21 (1H, d, J = 8 Hz), 7.72 (2H, m).

Description 27

3-(*tert*-Butoxycarbonyl)-7-(pyrazin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine

- To a stirred solution of 7-acetyl-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine (12 g, 42 mmol) in dioxan (60 ml) was added selenium dioxide (4.61 g, 42 mmol) in dioxan (60 ml) and water (15 ml). The mixture was heated under reflux for 18 h., cooled and the solid residue filtered. The filtrate was evaporated *in vacuo* and the residue azeotroped with toluene to give an orange gum which was dissolved in ethanol and added dropwise to a stirred solution of ethylenediamine (3 g, 50 mmol) in ethanol at 0 °C. After the addition was complete, KOH (2.6 g, 46 mmol) was added and the reaction heated under reflux for 3h. The reaction mixture was then allowed to cool and evaporated *in vacuo*. The residue was partitioned between water and dichloromethane and the combined organic extracts dried and evaporated *in vacuo* to give a brown gum. Purification by silica gel chromatography (eluant 20% EtOAc:hexane) gave the title compound as a yellow oil (3.5 g).

Mass Spectrum AP⁺: Found 226 ([M-Boc]⁺). C₁₉H₂₃N₃O₂ requires 325.

Description 28

- ##### 7-(Pyrazin-2-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine

Prepared from Description 27 by a similar procedure to that of Description 6.

Mass Spectrum AP⁺: Found 226 (MH⁺). C₁₄H₁₄N₃ requires 225.

- #### Description 29

5-Isoquinolin-1-yl-4-methyl-4*H*-[1,2,4]triazole-3-thiol

- Hydroxybenzotriazole (0.078g), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (0.11g) and triethylamine were added successively to a cooled solution (0°C) of 4-methyl-3-thiosemicarbazide (0.061g) and 1-isoquinoline carboxylic acid (0.10g) in dimethylformamide (3ml). Following addition the cooling bath was removed

and the mixture was stirred at room temperature over night and then the reaction mixture was evaporated to dryness. To the residue was added sodium hydroxide solution (0.5 M, 5ml) and the mixture was stirred at 80°C for 3 h. The mixture was cooled to room temperature and the pH adjusted to pH 6 using hydrochloric acid solution (2M) and the resulting precipitate was filtered and dried in vacuo to give the title compound (0.11g, 78%) as an off-white solid.

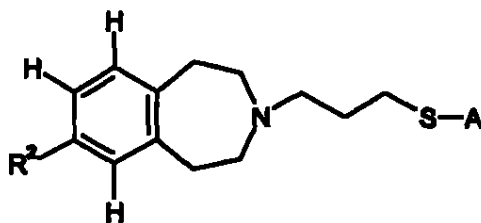
Mass Spectrum AP^+ : Found 243 ($[MH]^+$). $C_{12}H_{10}N_4S$ requires 242.

- 10 ^1H NMR (DMSO) δ : 3.65 (3H, s), 7.78 (1H, t, $J = 8$ Hz), 7.89 (1H, t, $J = 8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 6$ Hz), 8.13 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8.71 (1H, d, $J = 6$ Hz), 14.21 (1H, br s).

Examples

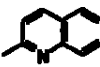
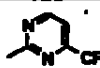
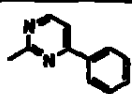
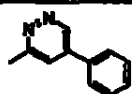
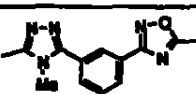
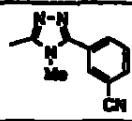
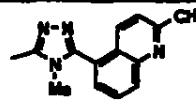
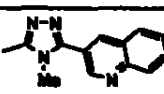
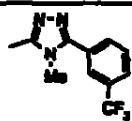
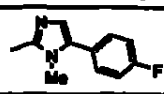
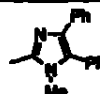
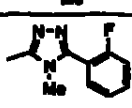
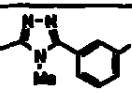
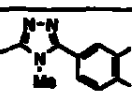
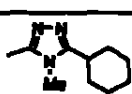
The Compounds of Examples tabulated below were all prepared using the following general method:-

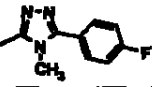
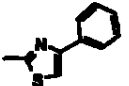
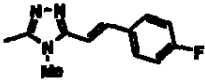
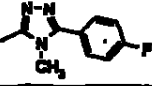
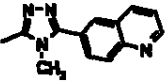
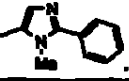
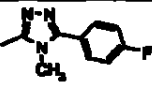
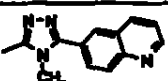
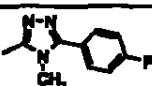
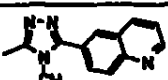
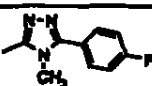
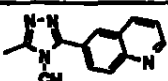
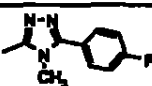
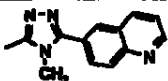
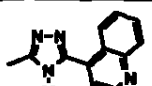
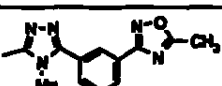
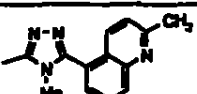
A mixture of the appropriate chloropropyl benzazepine from Description 20 (1.57 mmol), appropriate thiol (1.57 mmol) and lithium hydroxide (1.57 mmol) in anhydrous DMF (5 ml) were heated at 100°C for 2 h. The cooled reaction mixture was partitioned between water and ethyl acetate, the organic layer dried (Na_2SO_4) and evaporated *in vacuo*. Chromatography on silica gel using 30 - 100% ethyl acetate in hexane gradient elution gave the title compounds.

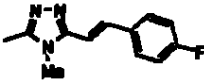
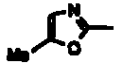
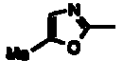
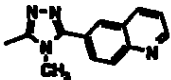
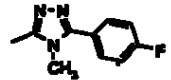
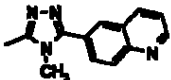
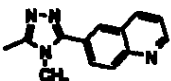
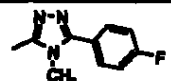
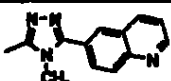
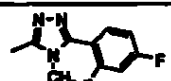
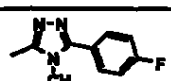
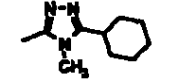
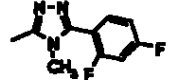
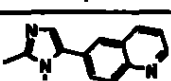
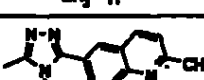
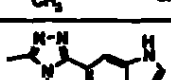
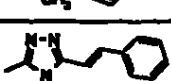


Example	R^2	A	Data
1	$MeSO_2O-$		Mass spectrum (AP^+): Found 473 (MH^+). $C_{23}H_{23}N_4O_3S_2$ requires 472. ^1H NMR δ : 1.95 - 2.10 (2H, m), 2.60 - 2.70 (6H, m), 2.85 - 2.95 (4H, m), 3.12 (3H, s), 3.30 - 3.34 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.60 (3H, s), 6.95 - 7.05 (2H, m), 7.05 - 7.15 (1H, m), 7.45 - 7.55 (3H, m), 7.60 - 7.70 (2H, m).
2	$NC-$		Mass spectrum (AP^+): Found 404 (MH^+). $C_{23}H_{23}N_5S$ requires 403.
3			Mass spectrum (AP^+): Found 461 (MH^+). $C_{25}H_{23}N_6OS$ requires 460.

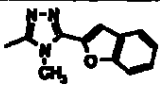
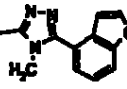
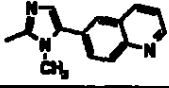
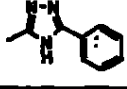
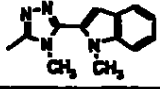
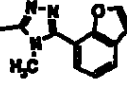
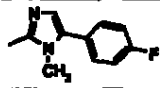
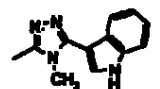
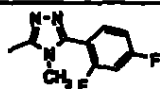
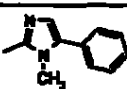
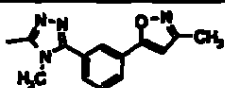
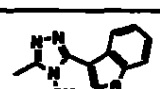
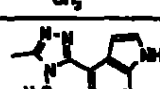
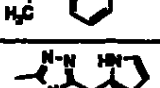
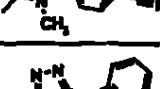
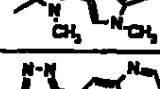
4	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 457 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₃ N ₄ O ₂ S ₂ requires 456.
5	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 518 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₂ S ₂ requires 517.
6	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 508 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂ requires 507.
7	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 463 (MH ⁺). C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₄ S ₂ requires 462.
8	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 479 (MH ⁺). C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₃ S ₂ requires 478.
9	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 474 (MH ⁺). C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₃ S ₂ requires 473.
10	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 529 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₃ S ₂ requires 528.
11	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 478 (MH ⁺). C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₄ S ₂ requires 477.
12	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 541 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₆ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₃ S ₂ requires 540.
13	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 524 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₃ S ₂ requires 523.
14	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 491 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S ₂ requires 490.
15	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 541 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₃ S ₂ requires 540.
16	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 506 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₈ ³⁵ ClN ₃ O ₃ S ₂ requires 505.
17	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 460 (MH ⁺). C ₂₂ H ₂₅ N ₃ O ₄ S ₂ requires 459.
18	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 433 (MH ⁺). C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂ requires 432.
19	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 397 (MH ⁺). C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O ₃ S ₂ requires 396.
20	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 396 (MH ⁺). C ₁₈ H ₂₅ N ₃ O ₃ S ₂ requires 395.
21	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 410 (MH ⁺). C ₂₀ H ₂₇ NO ₄ S ₂ requires 409.
22	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 534 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₃ S ₂ requires 533.

23	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 432 (MH ⁺). C ₂₁ H ₂₃ N ₃ O ₃ S ₂ requires 431.
24	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 393 (MH ⁺). C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂ requires 392.
25	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 394 (MH ⁺). C ₁₈ H ₂₃ N ₃ O ₃ S ₂ requires 393.
26	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 443 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₃ S ₂ requires 442.
27	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 462 (MH ⁺). C ₁₉ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₃ S ₂ requires 461.
28	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 470 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ S ₂ requires 469.
29	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 470 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ S ₂ requires 469.
30	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 555 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₀ N ₆ O ₄ S ₂ requires 554.
31	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 498 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ S ₂ requires 497.
32	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 538 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₁ N ₃ O ₃ S ₂ requires 537.
33	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 524 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₃ S ₂ requires 523.
34	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 541 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₃ S ₂ requires 540.
35	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 490 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₈ FN ₃ O ₃ S ₂ requires 489.
36	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 548 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₃ S ₂ requires 547.
37	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 491 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S ₂ requires 490.
38	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 491 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S ₂ requires 490.
39	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 509 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₃ S ₂ requires 508.
40	MeSO ₂ O-		Mass spectrum (API ⁺): Found 479 (MH ⁺). C ₂₃ H ₃₄ N ₄ O ₃ S ₂ requires 478.

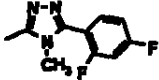
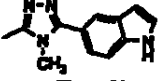
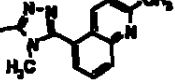
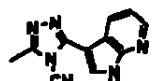
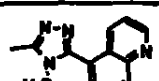
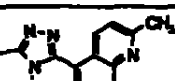
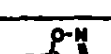
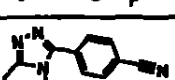
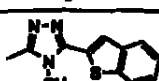
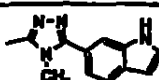
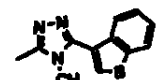
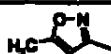
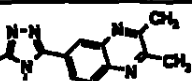
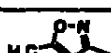
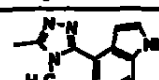
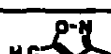
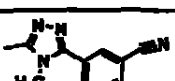
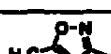
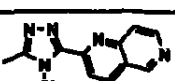
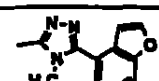
41	MeSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 475 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₂ S ₂ requires 474.
42	MeSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 459 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₆ N ₂ O ₂ S ₃ requires 458.
43	MeSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 501 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S ₂ requires 500.
44	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 489 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S ₂ requires 488.
45	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 522 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ requires 521.
46	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 470 (MH ⁺). C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂ S ₂ requires 469.
47			Mass spectrum (API ⁺): Found 530 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₂ FN ₃ O ₂ S ₂ requires 529.
48			Mass spectrum (API ⁺): Found 563 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₄ N ₆ O ₂ S ₂ requires 562.
49			Mass spectrum (API ⁺): Found 573 (MH ⁺). C ₃₂ H ₃₆ N ₄ O ₂ S ₂ requires 572.
50			Mass spectrum (API ⁺): Found 546 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₂ FN ₅ O ₃ S ₂ requires 545.
51			Mass spectrum (API ⁺): Found 579 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₄ N ₆ O ₃ S ₂ requires 578.
52			Mass spectrum (API ⁺): Found 475 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₇ FN ₆ S requires 474.
53			Mass spectrum (API ⁺): Found 508 (MH ⁺). C ₂₉ H ₂₉ N ₇ S requires 507.
54	Me ₂ NSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 504 (MH ⁺). C ₂₄ H ₃₀ FN ₅ O ₂ S ₂ requires 503.
55	Me ₂ NSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 537 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₂ N ₆ O ₂ S ₂ requires 536.
56	MeSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 508 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂ requires 507.
57	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 553 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₂ N ₆ O ₃ S ₂ requires 552.
58	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 536 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₂ S ₂ requires 535.

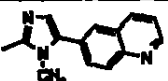
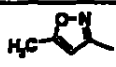
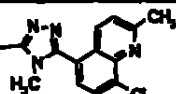
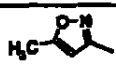
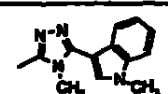
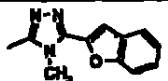
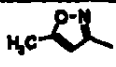
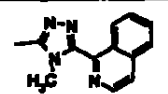
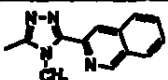
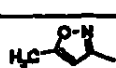
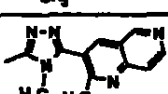
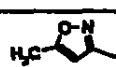
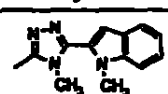
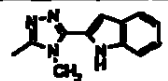
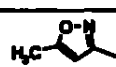
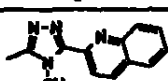
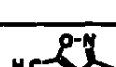
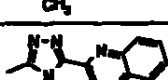
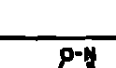
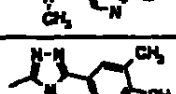
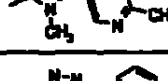
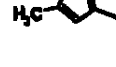
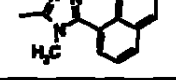
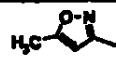
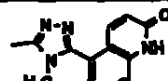
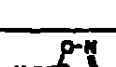
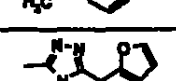
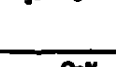
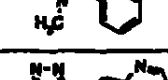
59	EtSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 515 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ FN ₄ O ₂ S ₂ requires 514.
60			Mass spectrum (API ⁺): Found 478 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₈ FN ₅ OS requires 477.
61			Mass spectrum (API ⁺): Found 511 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₀ N ₆ OS requires 510.
62			Mass spectrum (API ⁺): Found 478 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₈ FN ₅ OS requires 477.
63			Mass spectrum (API ⁺): Found 511 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₀ N ₆ OS requires 510.
64			Mass spectrum (API ⁺): Found 577 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₆ N ₆ O ₂ S ₂ requires 576.
65			Mass spectrum (API ⁺): Found 544 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₄ FN ₅ O ₂ S ₂ requires 543.
66	PhSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 570 (MH ⁺). C ₃₁ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ requires 569.
67	PhSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 555 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₂ S ₂ requires 554.
68	PhSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 537 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S ₂ requires 536.
69			Mass spectrum (API ⁺): Found 534 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₉ N ₅ O ₃ S ₂ requires 533.
70			Mass spectrum (API ⁺): Found 564 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ F ₂ N ₅ O ₃ S ₂ requires 563.
71			Mass spectrum (API ⁺): Found 578 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₃ N ₅ O ₃ S ₂ requires 577.
72	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 496 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂ requires 495.
73	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 522 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ requires 521.
74	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ requires 509.
75	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 496 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂ requires 495.
76	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 501 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₉ FN ₄ O ₂ S ₂ requires 500.

77	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 507 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₂ requires 506.
78	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 513 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S ₂ requires 512.
79	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ requires 509.
80	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 497 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S ₂ requires 496.
81	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 496 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂ requires 495.
82	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ requires 509.
83	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 496 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂ requires 495.
84	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 539 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₀ N ₆ O ₂ S ₂ requires 538.
85	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 496 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂ requires 495.
86	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 513 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₈ N ₄ O ₂ S ₂ requires 512.
87	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 514 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₂ S ₂ requires 513.
88	MeSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 471 (MH ⁺). C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₂ requires 470.
89	EtSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ requires 509.
90	EtSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ requires 509.
91	EtSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 527 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₂ requires 526.
92	EtSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 477 (MH ⁺). C ₂₄ H ₃₆ N ₄ O ₂ S ₂ requires 476.
93	EtSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ requires 509.
94	EtSO ₂ -		Mass spectrum (API ⁺): Found 536 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₂ S ₂ requires 535.

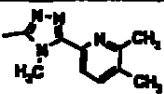
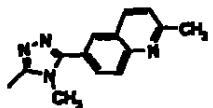
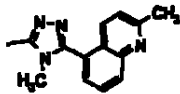
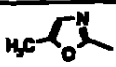
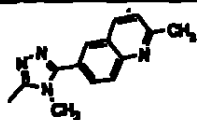
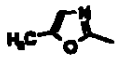
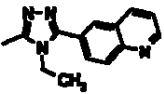
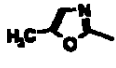
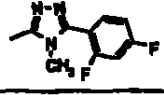
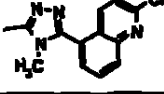
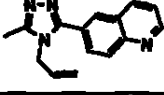
95	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 511 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃ S ₂ requires 510.
96	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 511 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃ S ₂ requires 510.
97	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 521 (MH ⁺). C ₂₃ H ₃₂ N ₄ O ₂ S ₂ requires 520.
98	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 457 (MH ⁺). C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ S ₂ requires 456.
99	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 524 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₂ S ₂ requires 523.
100	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 511 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₃ S ₂ requires 510.
101	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 488 (MH ⁺). C ₂₅ H ₃₀ FN ₃ O ₂ S ₂ requires 487.
102	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ requires 509.
103	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 507 (MH ⁺). C ₂₄ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₂ S ₂ requires 506.
104	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 470 (MH ⁺). C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₂ S ₂ requires 469.
105	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 552 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₃ S ₂ requires 551.
106	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 527 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₃ requires 526.
107	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ requires 509.
108	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 549 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₂ N ₆ O ₂ S ₂ requires 548.
109	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 510 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ requires 509.
110	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 496 (MH ⁺). C ₂₅ H ₂₉ N ₅ O ₂ S ₂ requires 495.
111	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 524 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₂ S ₂ requires 523.
112	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 522 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ requires 521.

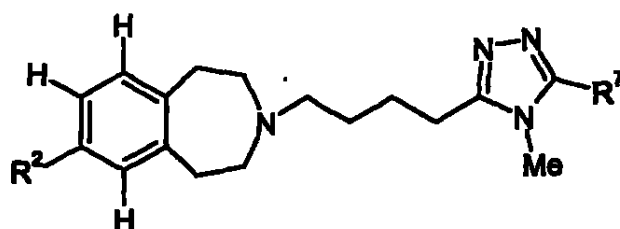
113	EtSO ₂ ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 488 (MH ⁺). C ₂₅ H ₃₀ FN ₃ O ₂ S ₂ requires 487.
114			Mass spectrum (API ⁺): Found 558 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₆ FN ₃ O ₂ S ₂ requires 557.
115			Mass spectrum (API ⁺): Found 591 (MH ⁺). C ₃₁ H ₃₈ N ₆ O ₂ S ₂ requires 590.
116			Mass spectrum (API ⁺): Found 574 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₁ N ₅ O ₃ S ₂ requires 573.
117			Mass spectrum (API ⁺): Found 527 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S ₂ requires 526.
118			Mass spectrum (API ⁺): Found 545 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₆ F ₂ N ₄ O ₃ S ₂ requires 544.
119			Mass spectrum (API ⁺): Found 560 (MH ⁺). C ₂₉ H ₂₉ N ₅ O ₃ S ₂ requires 559.
120	MeSO ₂ O ⁻		Mass spectrum (API ⁺): Found 524 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₉ N ₅ O ₃ S ₂ requires 523.
121			Mass spectrum (API ⁺): Found 527 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₄ N ₆ OS requires 526.
122			Mass spectrum (API ⁺): Found 541 (MH ⁺). C ₃₁ H ₃₆ N ₆ OS requires 540.
123			Mass spectrum (API ⁺): Found 529 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₆ N ₆ OS requires 528.
124			Mass spectrum (API ⁺): Found 501 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₂ N ₆ OS requires 500.
125			Mass spectrum (API ⁺): Found 478 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₈ FN ₅ OS requires 477.
126			Mass spectrum (API ⁺): Found 511 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₀ N ₆ OS requires 510.
127			Mass spectrum (API ⁺): Found 525 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS requires 524.
128			Mass spectrum (API ⁺): Found 525 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS requires 524.
129			Mass spectrum (API ⁺): Found 496 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₇ F ₂ N ₅ OS requires 495.
130			Mass spectrum (API ⁺): Found 525 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS requires 524.

131			Mass spectrum (API ⁺): Found 496 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₇ F ₂ N ₅ OS requires 495.
132			Mass spectrum (API ⁺): Found 499 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₀ N ₆ OS requires 498.
133			Mass spectrum (API ⁺): Found 525 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS requires 524.
134			Mass spectrum (API ⁺): Found 500 (MH ⁺). C ₂₇ H ₂₉ N ₇ OS requires 499.
135			Mass spectrum (API ⁺): Found 529 (MH ⁺). C ₂₉ H ₂₉ FN ₆ OS requires 528.
136			Mass spectrum (API ⁺): Found 466 (MH ⁺). C ₂₆ H ₃₅ N ₅ OS requires 465.
137			Mass spectrum (API ⁺): Found 543 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₁ FN ₆ OS requires 542.
138			Mass spectrum (API ⁺): Found 485 (MH ⁺). C ₂₇ H ₂₈ N ₆ OS requires 484.
139			Mass spectrum (API ⁺): Found 516 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ N ₇ OS ₂ requires 515.
140			Mass spectrum (API ⁺): Found 499 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₀ N ₆ OS requires 498.
141			Mass spectrum (API ⁺): Found 510 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₁ N ₅ OS requires 509.
142			Mass spectrum (API ⁺): Found 516 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ N ₅ OS ₂ requires 515.
143			Mass spectrum (API ⁺): Found 540 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₃ N ₇ OS requires 539.
144			Mass spectrum (API ⁺): Found 499 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₀ N ₆ OS requires 498.
145			Mass spectrum (API ⁺): Found 485 (MH ⁺). C ₂₇ H ₂₈ N ₆ OS requires 484.
146			Mass spectrum (API ⁺): Found 512 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ N ₇ OS requires 511.
147			Mass spectrum (API ⁺): Found 500 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₂ S requires 499.

148			Mass spectrum (API ⁺): Found 510 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₁ N ₅ OS requires 509.
149			Mass spectrum (API ⁺): Found 559 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₁ ³⁵ ClN ₆ OS requires 558.
150			Mass spectrum (API ⁺): Found 513 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₂ N ₆ OS requires 512.
151			Mass spectrum (API ⁺): Found 500 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₂ S requires 499.
152			Mass spectrum (API ⁺): Found 511 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₀ N ₆ OS requires 510.
153			Mass spectrum (API ⁺): Found 511 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₀ N ₆ OS requires 510.
154			Mass spectrum (API ⁺): Found 526 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₁ N ₇ OS requires 525.
155			Mass spectrum (API ⁺): Found 513 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₂ N ₆ OS requires 512.
156			Mass spectrum (API ⁺): Found 499 (MH ⁺). C ₂₈ H ₃₀ N ₆ OS requires 498.
157			Mass spectrum (API ⁺): Found 511 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₀ N ₆ OS requires 510.
158			Mass spectrum (API ⁺): Found 512 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ N ₇ OS requires 511.
159			Mass spectrum (API ⁺): Found 489 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₂ N ₆ OS requires 488.
160			Mass spectrum (API ⁺): Found 510 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₁ N ₅ OS requires 509.
161			Mass spectrum (API ⁺): Found 527 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₀ N ₆ O ₂ S requires 526.
162			Mass spectrum (API ⁺): Found 500 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ N ₅ O ₂ S requires 499.
163			Mass spectrum (API ⁺): Found 512 (MH ⁺). C ₂₈ H ₂₉ N ₇ OS requires 511.
164			Mass spectrum (API ⁺): Found 511 (MH ⁺). C ₂₉ H ₃₀ N ₆ OS requires 510.

61

165			Mass spectrum (API ⁺): Found 489 (MH ⁺). C ₂₇ H ₃₂ N ₆ OS requires 488.
166			Mass spectrum (API ⁺): Found 544 (MNa ⁺). C ₃₀ H ₃₁ N ₇ S requires 521.
167			Mass spectrum (API ⁺): Found 544 (MNa ⁺). C ₃₀ H ₃₁ N ₇ S requires 521.
168			Mass spectrum (API ⁺): Found 525 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS requires 524.
169			Mass spectrum (API ⁺): Found 525 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS requires 524.
170			Mass spectrum (API ⁺): Found 496 (MH ⁺). C ₂₆ H ₂₇ F ₂ N ₅ OS requires 495.
171			Mass spectrum (API ⁺): Found 525 (MH ⁺). C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS requires 524.
172			Mass spectrum (API ⁺): Found 537 (MH ⁺). C ₃₁ H ₃₂ N ₆ OS requires 536.



Example 173

5 7-(5-Methyl-isoxazol-3-yl)-3-{4-[4-methyl-5-(2-methyl-quinolin-6-yl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-butyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

a) 4-[1,3]Dioxan-2-yl-butyric acid methyl ester

0 Methyl 5,5-dimethoxyvalerate (20.0g, 0.114mol), propane-1,3-diol (13g, 0.17mol) and para-toluene sulphonic acid (2.17g, 0.0114mol) were heated under Dean-Stark conditions in toluene (100ml) for 4 h. The mixture was cooled to room temperature and diluted with diethyl ether (100ml) and then neutralized with solid sodium bicarbonate. The solid was
5 filtered and the filtrate evaporated to give a pale yellow oil (22.3g). A 10g portion of this was then purified by silica gel chromatography (eluent 30% EtOAc:hexane) which gave the title compound as a colourless oil (6.82g).

b) 4-[1,3]Dioxan-2-yl-butyric acid

4-[1,3]Dioxan-2-yl-butyric acid methyl ester (6.8g, 0.036mol) was added to a stirred solution of sodium hydroxide (1.87g, 0.047mol) in water (30ml) and methanol (30ml).

- 5 The mixture was stirred for 18 h at room temperature and then the solvent evaporated. The residue was partitioned between ethyl acetate (100ml) and water (100ml) and cooled to 0°C. The mixture was acidified with hydrochloric acid (1M) to pH 2 and the layers separated. The aqueous layer was further extracted with cold ethyl acetate (100ml) and the combined organic layers washed with brine (100ml) and then dried (Na₂SO₄). The
10 solvents were evaporated and the crude solid (5.56g) was used in the next step.

c) 4-[1,3]Dioxan-2-yl-N-methyl-butyramide

To 4-[1,3]dioxan-2-yl-butyric acid (2.55g, 0.015mol) in dichloromethane (200 ml) was added methylamine (2M in THF, 8.1 ml, 0.016mol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (3.09g, 0.016mol) and hydroxybenzotriazole (2.16g, 0.016mol) and the mixture stirred at room temperature overnight. The organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution (200ml) and the aqueous layer extracted with dichloromethane (4 x 50ml). The combined organics were dried (Na₂SO₄) and evaporated to give a colourless oil (3.2g)

20

Mass Spectrum AP⁺: Found 188 ([MH]⁺). C₉H₁₇NO₃ requires 187.

d) 2-Methyl-quinoline-6-carboxylic acid N'-(4-[1,3]dioxan-2-yl-1-methylimino-butyl)-hydrazide

- 25 4-[1,3]Dioxan-2-yl-N-methyl-butyramide (1g, 5.35mmol) was cooled to -78°C in dry dichloromethane (10ml) under argon and phosphorus oxychloride (0.65ml, 7mmol) was added dropwise. The mixture was warmed to room temperature to give an amber solution which was re-cooled to 0°C. This solution was added dropwise to a suspension of 2-methyl-quinoline-6-carboxylic acid hydrazide (1g, 5mmol) in chloroform (20ml) and the
30 mixture stirred at room temperature overnight. The mixture was poured into water (300ml), basified with sodium hydroxide solution (5M) and extracted with dichloromethane (3 x 200ml). The combined organic portions were dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to give the desired compound as a brown oil (1.28g, 83%).

Mass Spectrum AP⁺: Found 369 ([M-H]). C₂₀H₂₆N₄O₃ requires 370.

35

e) 6-[5-(3-[1,3]Dioxan-2-yl-propyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-2-methyl-quinoline

2-Methyl-quinoline-6-carboxylic acid N'-(4-[1,3]dioxan-2-yl-1-methylimino-butyl)-hydrazide (1.28g, 3.4mmol) was heated in ethyl acetate (20ml) for 4 h. The solvent was
40 evaporated and the residue was purified by silica gel chromatography (eluent 20% MeOH:EtOAc) which gave the title compound as a brown solid (109mg, 10%).

Mass Spectrum AP⁺: Found 353 ([MH]⁺). C₂₀H₂₄N₄O₂ requires 352.

63

f) 4-[4-Methyl-5-(2-methyl-quinolin-6-yl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-butyraldehyde
6-[5-(3-[1,3]Dioxan-2-yl-propyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-2-methyl-quinoline
5 (109mg, 0.31mmol) was heated in water (20ml) and concentrated sulphuric acid (0.5ml)
at 100°C for 3 h. The mixture was cooled to room temperature, basified with solid
sodium bicarbonate and extracted with dichloromethane (3 x 50ml). The combined
organic portions were dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to give the desired
compound as an off-white solid (76mg, 84%).

10

Mass Spectrum AP⁺: Found 295 ([MH]⁺). C₁₇H₁₈N₄O requires 294.

g) 7-(5-Methyl-isoxazol-3-yl)-3-{4-[4-methyl-5-(2-methyl-quinolin-6-yl)-4H-
[1,2,4]triazol-3-yl]-butyl}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

15 4-[4-Methyl-5-(2-methyl-quinolin-6-yl)-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-butyraldehyde (76mg,
0.25mmol) and 7-(5-Methyl-isoxazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine
(55mg, 0.24mmol) were stirred at room temperature in dichloromethane (5ml) for 30 min.
Sodium triacetoxyborohydride (55mg, 0.26mmol) was then added and the mixture stirred
over the weekend. The mixture was diluted with dichloromethane (50ml) and washed
20 with saturated sodium bicarbonate solution (30ml). The aqueous was extracted with
further dichloromethane (50ml) and the combined organic portions were dried (Na₂SO₄),
filtered and evaporated to give the desired compound as an off-white solid (26mg).

Mass Spectrum AP⁺: Found 507 ([MH]⁺). C₃₁H₃₄N₆O requires 506.

25

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.72 (2H, m), 1.93 (2H, m), 2.46 (3H, s), 2.57 (3H, t, J = 7 Hz),
2.66 (4H, m), 2.79 (3H, s), 2.91 (6H, m), 3.64 (3H, s), 6.26 (1H, s), 7.16 (1H, d, J = 8
Hz), 7.37 (1H, d, J = 9 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 2, 8 Hz), 7.54 (1H, s), 7.89 (1H, dd, J = 2, 9
Hz), 8.11 (3H, m).

30

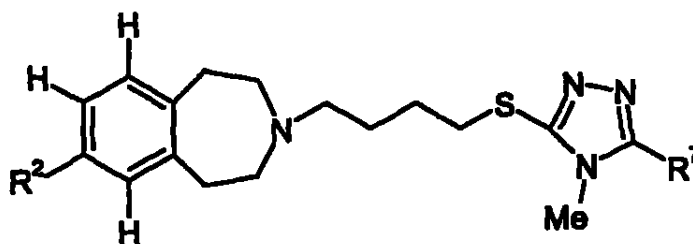
The following compound was prepared in a similar manner to example 173:

Example 174

35 3-{4-[5-(4-Fluoro-phenyl)-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl]-butyl}-7-(5-methyl-
isoxazol-3-yl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

Mass spectrum (AP⁺): Found 460 (MH⁺). C₂₇H₃₀N₅OF requires 459.

66

**Example 175**

7-Ethanesulfonyl-3-[4-(4-methyl-5-quinolin-6-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-butyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

5

a) 6-{5-[3-(5,5-Dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-propylsulfanyl]-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-quinoline

4-Methyl-5-quinolin-6-yl-4H-[1,2,4]triazole-3-thiol (0.5g, 2.07mmol), 2-(3-Bromopropyl)-5,5-dimethyl-[1,3]dioxane (0.49g, 2.07mmol) and lithium hydroxide (50mg) were heated in dimethylformamide at 100°C for 3 h. The mixture was cooled and partitioned between water (80 ml) and ethyl acetate (100ml). The layers were separated and the aqueous re-extracted with ethyl acetate (100ml). The combined organic portions were washed with brine (100ml) and then dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to give a colourless oil. Purification by silica gel chromatography (eluent EtOAc - 10% MeOH:EtOAc) which gave the title compound as a colourless solid (0.53g, 65%).

10

15

Mass Spectrum AP⁺: Found 399 ([MH]⁺). C₂₁H₂₆N₄SO₂ requires 398.

b) 4-(4-Methyl-5-quinolin-6-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-butyraldehyde

6-{5-[3-(5,5-Dimethyl-[1,3]dioxan-2-yl)-propylsulfanyl]-4-methyl-4H-[1,2,4]triazol-3-yl}-quinoline (0.51g, 1.28mmol) was heated in water (30ml) and sulphuric acid (1.92mmol) at 100°C for 3 h. The mixture was cooled and basified with sodium carbonate. The aqueous mixture was extracted with dichloromethane (3 x 50ml) and the combined organic portions were dried (Na₂SO₄), filtered and evaporated to give the title compound as a colourless oil (0.38g, 95%).

20

25

Mass Spectrum AP⁺: Found 313 ([MH]⁺). C₁₆H₁₆N₄SO requires 312.

c) 7-Ethanesulfonyl-3-[4-(4-methyl-5-quinolin-6-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-butyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

30

4-(4-Methyl-5-quinolin-6-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-butyraldehyde (0.1g, 0.32mmol) and 7-Ethanesulfonyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine (0.11g, 0.45mmol) were stirred at room temperature in dichloromethane (4ml) for 20 min. Sodium triacetoxyborohydride (71mg, 0.34mmol) was then added and the mixture stirred overnight. The mixture was diluted with dichloromethane (50ml) and washed with

35

C7

65

saturated sodium bicarbonate solution (30ml). The aqueous was extracted with further dichloromethane (50ml) and the combined organic portions were dried (Na_2SO_4), filtered and evaporated to give a yellow oil. Purification by silica gel chromatography (eluent 10% MeOH:EtOAc) which gave the title compound as a colourless oil (35mg, 21%).

5

Mass Spectrum AP^+ : Found 536 ($[\text{MH}]^+$). $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{S}_2\text{O}_2$ requires 535.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1.71 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.54 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2.65 (4H, m), 2.99 (4H, m), 3.10 (2H, t, 7 Hz), 3.37 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3.69 (3H, s), 7.26 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.50 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7.97 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8.16 (1H, s), 8.24 (2H, d, $J = 9$ Hz), 9.00 (1H, m).

10

The following compounds were prepared in a similar manner to Description 175:

15 **Example 176**

7-(5-Methyl-isoxazol-3-yl)-3-[4-(4-methyl-5-quinolin-6-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-butyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

20

Mass Spectrum AP^+ : Found 525 ($[\text{MH}]^+$). $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{SO}$ requires 524.

Example 177

7-(3-Methyl-isoxazol-5-yl)-3-[4-(4-methyl-5-quinolin-6-yl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-butyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine

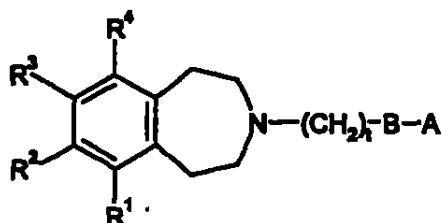
25

Mass Spectrum AP^+ : Found 525 ($[\text{MH}]^+$). $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_6\text{SO}$ requires 524.

C8

CLAIMS

1. A compound of formula (I):



Formula (I)

5 wherein:

R² and R³ independently represent:

- a hydrogen or halogen atom; a hydroxy, cyano, nitro, oxime, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, arylC₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkylthio, C₁₋₄alkoxyC₁₋₄alkyl, C₃₋₆cycloalkylC₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkanoyl, C₁₋₄alkoxycarbonyl, C₁₋₄alkylsulfonyl, C₁₋₄alkylsulfonyloxy, C₁₋₄alkylsulfonylC₁₋₄alkyl, arylsulfonyl, arylsulfonyloxy, arylsulfonylC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylsulfonamido, C₁₋₄alkylamido, C₁₋₄alkylsulfonamidoC₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkylamidoC₁₋₄alkyl, arylsulfonamido, arylcarboxamido, arylsulfonamidoC₁₋₄alkyl, arylcarboxamidoC₁₋₄alkyl, aroyl, aroylC₁₋₄alkyl, or arylC₁₋₄alkanoyl group;
- 15 a group R⁵OCO(CH₂)_p, R⁵CON(R⁶)(CH₂)_p, R⁵R⁶NCO(CH₂)_p or R⁵R⁶NSO₂(CH₂)_p, in which p represents zero or an integer from 1 to 4, and each of R⁵ and R⁶ independently represents a hydrogen atom or a C₁₋₄alkyl group, or R⁵CONR⁶ or R⁵R⁶N together form a 4-, 5-, 6- or 7-membered azacyclic group optionally containing one additional O, N or S atom in the azacycle and having 3-8 carbon atoms; or
- 20 a group Ar³-Z, wherein Ar³ represents an optionally substituted phenyl ring or an optionally substituted 5- or 6-membered aromatic heterocyclic ring and Z represents a bond, O, S, SO₂, or CH₂;

25 R¹ and R⁴ independently represent H, F, Cl, Br, C₁₋₂alkyl, C₁alkoxy, OH, CN, or NO₂;

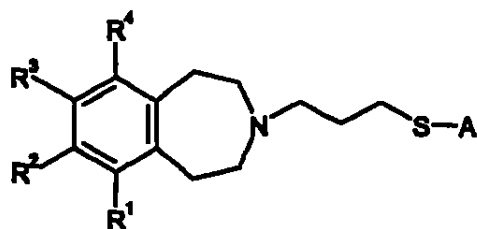
B represents a sulfur atom or a -CH₂- group; and

A represents an optionally substituted 5- or 6-membered aromatic heterocyclic ring, or an optionally substituted bicyclic heterocyclic ring system in which at least the ring bound to the group B in Formula (I) is aromatic;

30

or a salt thereof.

2. A compound of formula (IA) or a salt thereof:



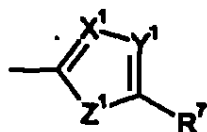
C 9

67

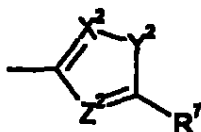
Formula (IA)

5 wherein R^1 to R^4 and A are as defined in claim 1.

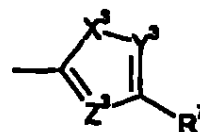
3. A compound or salt as claimed in claim 1 or claim 2 wherein A is selected from one of the groups (i), (ii) or (iii):



(i)



(ii)



(iii)

10 wherein:

X^1 and X^2 are independently N or CR⁸, and X^3 is NR⁸, O or S;

Y^1 and Y^3 are independently N or CR⁹, and Y^2 is NR⁹, O or S;

15 Z^1 is NR¹⁰, O or S, and Z^2 and Z^3 are independently N or CR¹⁰;

and wherein:

R^7 is H, a halogen atom, OH, cyano, nitro, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkylenedioxy, C₁₋₄alkanoyl, or C₁₋₄alkylsulfonyl, an optionally substituted 3-, 4-, 5- or 6-membered cycloalkyl ring, or a group of the formula (a), (b), (c) or (d):



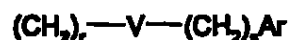
(a)



(b)



(c)



(d)

in which:

Ar represents an optionally substituted phenyl ring or an optionally substituted 5- or 6-membered aromatic heterocyclic ring; or an optionally substituted bicyclic ring system,

25 Ar¹ and Ar² each independently represent an optionally substituted phenyl ring or an optionally substituted 5- or 6-membered aromatic heterocyclic ring, and Y represents a bond, —NHCO—, —CONH—, —CH₂—, or —(CH₂)_mY^A(CH₂)_n—, wherein Y^A represents O, S, SO₂, or CO and m and n each represent zero or 1 such that the sum of m+n is zero or 1,

30 r and s independently represent an integer from zero to 3 such that the sum of r and s is equal to an integer from 1 to 4, and V represents a bond, O or S; and

R^9 is H, a halogen atom, OH, cyano, nitro, C₁₋₄alkyl, C₁₋₄alkoxy, C₁₋₄alkylenedioxy, C₁₋₄alkanoyl, or C₁₋₄alkylsulfonyl, an optionally substituted 3-, 4-, 5- or 6-membered cycloalkyl ring, or a group of the formula (a), (b), (c) or (d) as defined herein, provided that R^9 is not a halogen atom, OH, cyano, nitro, C₁₋₄alkoxy or C₁₋₄alkylenedioxy when R^9 is linked to N;

70

or R⁹ together with R⁷ and the intervening atoms of the 5-membered heterocyclic ring illustrated in groups (i), (ii) or (iii) form part of an optionally substituted 5-, 6-, or 7-membered carbocyclic or heterocyclic ring;

and wherein:

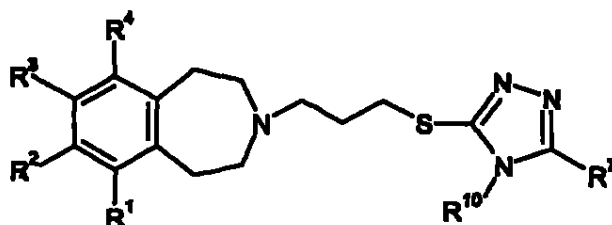
- 5 R⁸ is H, OH or C₁₋₂alkyl, provided that R⁸ is H or C₁₋₂alkyl when R⁸ is linked to N;

- 10 R¹⁰ is H, OH, C₁₋₆alkyl, hydroxy-substituted C₁₋₆alkyl, C₁₋₂alkoxyC₁₋₄alkyl, phenylC₁₋₄alkyl, a 3-, 4-, 5- or 6-membered cycloalkyl ring, or phenyl; wherein in phenyl, phenylC₁₋₄alkyl or cycloalkyl the ring is optionally substituted by one or two fluoro or C₁alkyl groups; and provided that R¹⁰ is not OH when R¹⁰ is linked to N.

4. A compound or salt as claimed in claim 3 wherein in the groups (i), (ii) or (iii) one or both of X¹/X²/X³ and Y¹/Y²/Y³ are or contain a ring heteroatom.

- 15 5. A compound or salt as claimed in claim 3 or 4 wherein:
X¹ and X² are independently N or CR⁸, and X³ is NR⁸;
Y¹ and Y³ are independently N or CR⁹, and Y² is NR⁹; and
Z¹ is NR¹⁰, and Z² and Z³ are independently N.

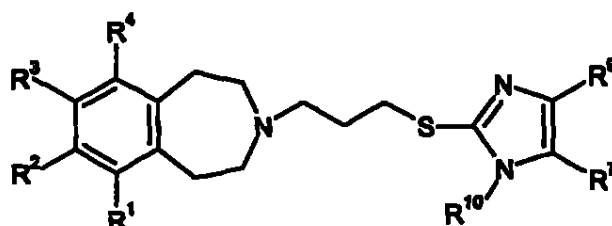
- 20 6. A compound of formula (IB) or a salt thereof:



Formula (IB)

- 25 wherein R¹ to R⁴ are as defined in claim 1 and R⁷ and R¹⁰ are as defined in claim 3.

7. A compound of formula (IC) or a salt thereof:

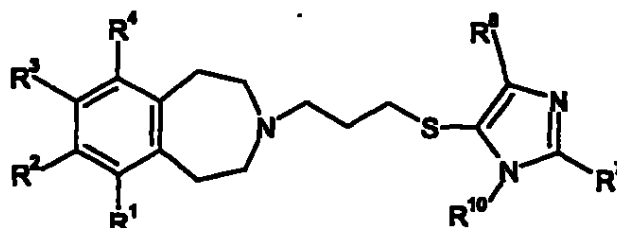


Formula (IC)

30

wherein R¹ to R⁴ are as defined in claim 1 and R⁷, R⁹ and R¹⁰ are as defined in claim 3.

8. A compound of Formula (ID) or a salt thereof:

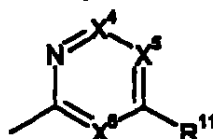


Formula (ID)

- 5 wherein R^1 to R^4 are as defined in claim 1 and R^7 , R^8 and R^{10} are as defined in claim 3.
9. A compound or salt as claimed in any one of claims 1 to 8 wherein:
 in any groups of the formula (a), (b), (c) or (d) in R^7 or R^9 , the rings or ring systems Ar ,
 Ar^1 or Ar^2 are each independently optionally substituted by one or more substituents
 10 selected from: a halogen atom, or a hydroxy, oxo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy,
 C_{1-4} alkylenedioxy, C_{1-4} alkanoyl, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylsulfonyloxy,
 C_{1-4} alkylsulfinyl, C_{1-4} alkylthio, $R^{13}SO_2N(R^{14})$ -, $R^{13}R^{14}NSO_2$ -, $R^{13}R^{14}N$ -,
 $R^{13}R^{14}NCO$ -, or $R^{13}CON(R^{14})$ - group wherein each of R^{13} and R^{14} independently
 15 represents a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or $R^{13}R^{14}$ together form a C_{3-6}
 alkylene chain; and wherein in the rings Ar and Ar^2 any substituents positioned *ortho* to
 one another may optionally be linked to form a 5- or 6- membered ring;
 and wherein any 3-, 4-, 5- or 6-membered cycloalkyl ring in R^7 and R^9 is
 independently optionally substituted by one or two F or C_{1-2} alkyl groups or a $R^{15}R^{16}N$ -
 group, wherein each of R^{15} and R^{16} independently represents a hydrogen atom or a C_{1-4}
 20 alkyl group, or $R^{15}R^{16}$ together form a C_{3-6} alkylene chain.
10. A compound or salt as claimed in any one of claims 1 to 9 wherein R^7 is a group
 of the formula (a), (b), (c) or (d), or is an optionally substituted 3-, 4-, 5- or 6-membered
 cycloalkyl ring.
- 25 11. A compound or salt as claimed in claim 10 wherein R^7 is a group of the formula
 (a) or (b).
12. A compound or salt as claimed in claim 11 wherein R^7 is a group of the formula
 30 (a) being an optionally substituted phenyl ring or optionally substituted quinoliny ring
 system; or R^7 is a group of formula (b) wherein Ar^1 is optionally substituted phenyl, Y is
 a bond and Ar^2 is optionally substituted phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, or a 5-membered
 heterocyclic aromatic ring containing at least one N and one O atom.
- 35 13. A compound or salt as claimed in any one of claims 1 to 12 wherein R^9 is H or a
 group of the formula (a).
14. A compound or salt as claimed in any one of claims 1 to 13 wherein:
 R^2 represents a substituent selected from: a halogen atom, cyano, acetyl, trifluoromethyl,
 40 pentafluoroethyl, trifluoromethoxy, C_{1-4} alkylsulfonyl, C_{1-4} alkylsulfonyloxy; a

- 5 $R^5R^6NSO_2$ group where each of R^5 and R^6 independently represents a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group, or R^5R^6N together form a 4-, 5-, 6- or 7-membered azacyclic group optionally containing one additional O, N or S atom in the azacycle and having 3-8 carbon atoms; or a group Ar^3Z , where Z is a bond and Ar^3 is an optionally substituted 5- or 6-membered heterocyclic aromatic ring.

15. A compound or salt as claimed in any one of claims 1 to 14 wherein R^1 , R^3 , and R^4 are all H.
- 10 16. A compound or salt as claimed in claim 1 wherein A is group (iv):



(iv)

- where R^{11} is as defined for R^7 in claim 3; X^4 is CR^{12a} or N, X^5 is CR^{12b} or N, and X^6 is CR^{12c} or N provided that both X^4 and X^5 are not N;
- and wherein $R^{12a,b,c}$, independently of each other, are H, a halogen atom, or a
- 15 hydroxy, oxo, cyano, nitro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy, C_{1-4} alkylenedioxy, C_{1-4} alkanoyl, or C_{1-4} alkylsulfonyl group; a group of the formula (a), (b), (c), or (d) as defined in claim 3; or a non-aromatic 3-, 4-, 5-, 6-, or 7-membered heterocyclic or carbocyclic ring optionally substituted by one or two F or C_{1-2} alkyl groups or a $R^{15}R^{16}N$ - group, wherein each of R^{15} and R^{16} independently represents a hydrogen atom or a C_{1-4} alkyl group or $R^{15}R^{16}$
- 20 together form a C_{3-6} alkylene chain;
- and/or wherein either (a) X^4 and X^5 , or (b) X^5 , R^{11} and the intervening carbon atom, or (c) X^6 , R^{11} and the intervening carbon atom, together form part of an optionally substituted 5-, 6-, or 7-membered carbocyclic or heterocyclic ring.
- 25 17. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 16, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier.
- 30 18. A compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 16 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use as an active therapeutic substance in a mammal.
- 35 19. The use of a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 16 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a condition in a mammal for which modulation of dopamine D_3 receptors is beneficial.
- 40 20. The use of a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 16 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in the manufacture of a medicament for the treatment of a psychotic condition or substance abuse in a mammal.

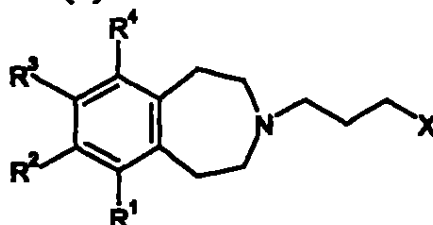
71

21. The use as claimed in claim 21 wherein the psychotic condition is schizophrenia.

22. A method of treating a condition for which modulation of dopamine D₃ receptors is beneficial, which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 16 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. A method of treating a psychotic condition or substance abuse which comprises administering to a mammal in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 16 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

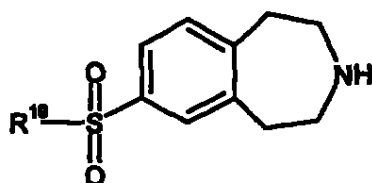
24. A compound of formula (II):



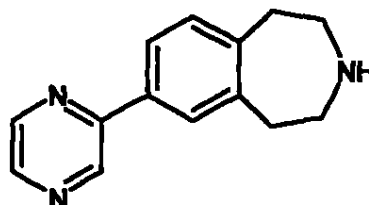
Formula (II)

wherein R¹ to R⁴ are as defined in any one of claims 1 to 16 provided that R¹ to R⁴ are not all H, and X is a leaving group.

25. A compound of Formula (X) or (XI):



Formula (X)



Formula (XI)

where R¹⁹ = ethyl, N,N-dimethylamino, pyrrolidin-1-yl, or 1,4-morpholin-4-yl;

or a secondary-amine-protected derivative thereof, or a salt of the compound or derivative.

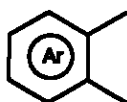
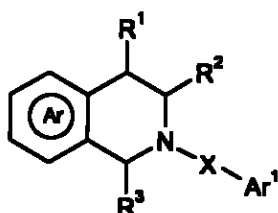
72

DERIVADOS DE TETRAHIDROBENZAZEPINA ÚTILES COMO MODULADORES DE LOS RECEPTORES D3 DE DOPAMINA (AGENTES ANTIPSICÓTICOS)

La presente invención se refiere a nuevos derivados de tetrahidrobenzazepina, a procedimientos para su preparación, a intermedios usados en estos procedimientos, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso en terapéutica, como moduladores de los receptores D₃ de dopamina, en particular como agentes antipsicóticos.

Antecedentes de la Invención

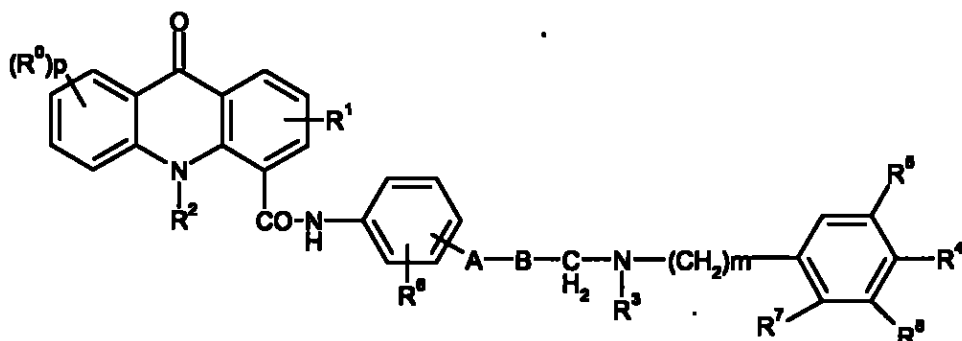
La patente de Estados Unidos No. 5.294.621 describe derivados de tetrahidro-
10 piridina de la fórmula:



donde  es un anillo tienilo opcionalmente sustituido o un anillo fenilo opcionalmente sustituido; R¹, R² y R³ son cada uno, entre otros, hidrógeno; X es, entre otros, (CH₂)_mNR⁷CO; m es 2-4; y Ar¹ es un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido o un anillo fenilo opcionalmente sustituido. Se afirma que los compuestos son útiles como agentes antiarrítmicos.

El documento EPA 431.580 describe compuestos de los que se afirma que son agentes dopaminérgicos útiles como antipsicóticos, antihipertensivos, etc. El documento WO 95/10513 describe derivados de benzotiofeno y compuestos relacionados como agonistas de los estrógenos.

El documento EP 0 494 623 A1 (Laboratoires Glaxo) describe derivados de la acridina de la siguiente fórmula general:



donde A es O, S, un enlace o CH_2NR^6 ; B representa una cadena de alqueno C_{1-4} op-

cionalmente sustituido, m es 1 ó 2; R³ es H o alquilo y R⁷ es H o R³ y R⁷ juntos forman un grupo (CH₂)_n donde n es 1 ó 2. Hay muchos ejemplos de la cadena -A-B-CH₂- incluyendo -S(CH₂)₃-. Los compuestos preferidos son tetrahidroisoquinolin-acridinas. Estos compuestos se describen como capaces de sensibilizar a las células cancerosas
5 resistentes a multi-fármacos frente a los agentes quimioterapéuticos. Parece que no hay ninguna descripción de que estos compuestos tengan afinidad por los receptores D₃ de dopamina o que puedan ser usados en el tratamiento de condiciones psicóticas.

Los documentos WO 93/03025 (EP 0 596 120), WO 93/13105 (EP 0 596 125) y JP 07070135-A (todos de Yoshitomi Pharmaceutical Industries) describen compuestos
10 antipsicóticos de tiofeno y tiofeno condensado. El documento WO 93/20099 (Ferring) describe CCK y/o ligandos al receptor de la gastrina para tratar úlceras, ansiedad, psicosis, etc. El documento WO 98/07421 (Ishihara Sangyo Kaisha) describe compuestos de cicloalquil-isoquinolinona e isoindolinona como inhibidores de la N-enzima aminopeptidasa.

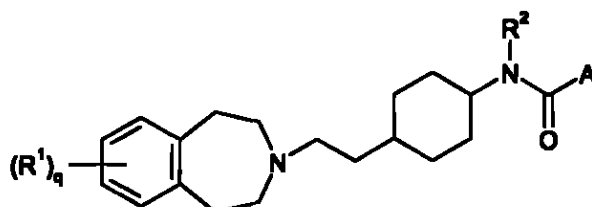
15 Los documentos WO 97/43262, WO 98/06899, WO 98/49145, WO 98/50383, WO 98/50384, WO 98/51671, WO 99/64412, WO 00/24717 (todos de SmithKline Beecham plc), N.E. Austin *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9(2), 179-184, G. Stemp *et al.*, *J. Med. Chem.*, 2000, 43(9), 1878-1885, C. Reavill *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000, 294(3), 1154-1165, y C.R. Ashby *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2000,
20 294(3), 1166-1174, describen derivados de tetrahidroisoquinolina que tienen afinidad por el receptor D₃ de dopamina. El documento WO 00/21950 describe isoindoles que tienen una actividad similar. Otros moduladores de los D₃ están descritos en los documentos WO 96/30333, WO 97/47602, WO 94/03426, WO 94/24129, WO 95/00508, WO 95/ 16674, WO 95/21165, WO 95/22542, WO 97/00243 (todos de SmithKline
25 Beecham) y en K.Y. Avenell, *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1999, 9(18), 2715-2720, K.Y. Avenell *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1998, 8(20), 2859-2864, I. Boyfield *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7(15), 1995-1998, D. Bolton *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7(4), 485-488 y I. Boyfield *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1997, 7(3), 327-330.

30 Otras publicaciones que describen compuestos que supuestamente tienen afinidad por el receptor o receptores de dopamina incluyen: JP 10287631 A2 y EP 773223 A1 (Adir), JP 09291034 A2 (Yoshitomi), WO 97/38989, WO 97/34889, WO 97/31916, US 5633376, WO 96/25411, WO 96/16040, y WO 96/10018 (todos de Neuren), WO 97/34889 y US 5414010 (Warner-Lambert), WO 95/29891 y WO 95/08533
35 (Yamanouchi), y US 5478934 (Jun Yuan).

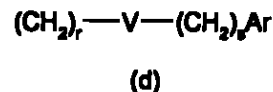
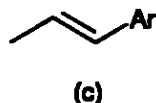
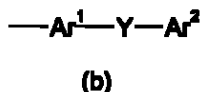
El documento WO 00/42036 (BASF) describe una serie de 1,2,4-triazoles liga-

dos por diferentes grupos ligantes a tetrahydroisoquinolinas o isoindoles, de los que se describe que tienen afinidad por el receptor D₃ de dopamina. Otros supuestos moduladores de los D₃ están descritos en los documentos WO 00/42037, WO 00/42038, DE 19728996 A1, WO 96/02519, WO 97/25324, WO 96/02249, WO 96/02246, WO 96/02520 y DE 4425146 (todos de BASF).

El documento WO 00/21951 (SmithKline Beecham) describe compuestos de tetrahydrobenzazepina de la siguiente fórmula:



donde R¹ y R² son independientemente H o diferentes sustituyentes; q es 1 ó 2; y A representa un grupo de la fórmula (a), (b), (c) o (d):



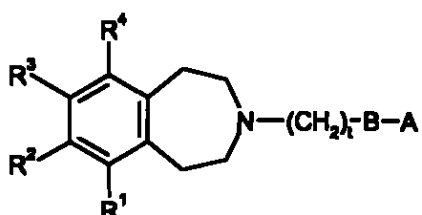
donde Ar representa un anillo fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; o un sistema de anillos bicíclicos opcionalmente sustituidos; Ar¹ y Ar² representa cada uno independientemente un anillo fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; Y representa un enlace o diferentes grupos ligantes; r y s representan independientemente un número entero de cero a 3 de tal forma que la suma de r y s es igual a un número entero de 1 a 4; y V es un enlace, O o S. Se encontró que estos compuestos presentaban afinidad por el receptor D₃ de dopamina y están descritos como útiles en el tratamiento de condiciones psiquiátricas, por ejemplo esquizofrenia.

Los compuestos de N-(ciclohexiletil)-tetrahydrobenzazepina que tienen afinidad por el receptor D₃ están descritos también en N.E. Austin *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, 10, 2553-2555.

El documento WO 01/23357 (Amgen) describe derivados de benzazepina útiles en el tratamiento de enfermedades, condiciones o trastornos mediados por derivados de la Integrina, por ejemplo aterosclerosis, restenosis, inflamación, cáncer, osteoporosis y similares. Parece que no hay ninguna descripción de que estos compuestos ten-

Sumario de la Invención

En un primer aspecto la presente invención proporciona un compuesto de la



Fórmula (I)

R^2 y R^3 representan independientemente:

un grupo $R^5OCO(CH_2)_p$, $R^5CON(R^6)(CH_2)_p$, $R^5R^6NCO(CH_2)_p$ o $R^5R^6NSO_2(CH_2)_p$, en el que p representa cero o un número entero de 1 a 4, y (para los cuatro grupos) cada uno de R^5 y R^6 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , o (en los grupos $R^5CON(R^6)(CH_2)_p$, $R^5R^6NCO(CH_2)_p$ y $R^5R^6NSO_2(CH_2)_p$) R^5CONR^6 o R^5R^6N juntos forman un grupo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente un átomo adicional de O, N o S en el azaciclo y que tiene 3-8 átomos de carbono (incluyendo los átomos de carbono contenidos en cualquier sustituyente(s) opcional del azaciclo); o

30 un grupo $\text{Ar}^3\text{-Z}$, en el que Ar^3 representa un anillo fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido y Z repre-

senta un enlace, O, S, SO₂ o CH₂;

R¹ y R⁴ representan independientemente H, F, Cl, Br, alquilo C₁₋₂, alcoxi C₁, OH, CN, o NO₂;

B representa un átomo de azufre o un grupo -CH₂-;

5 t representa 3 ó 4; y

A representa un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o un sistema de anillos heterocíclicos bicíclicos opcionalmente sustituidos en el cual al menos el anillo unido al grupo B de la fórmula (I) es aromático;

o una de sus sales.

10 En los compuestos de la fórmula (I) anterior, un grupo o resto "alquilo" puede ser lineal o ramificado, e incluye grupos alquilo con uno, dos, tres o más sustituyentes de flúor. Los grupos alquilo que se pueden emplear incluyen metilo, trifluorometilo, etilo, pentafluoroetilo, *n*-propilo, *n*-butilo, *n*-pentilo, *n*-hexilo y cualquiera de sus isómeros ramificados tales como isopropilo, *t*-butilo, *sec*-butilo, isobutilo, y similares.

15 Un significado semejante, incluyendo sustituyentes opcionales de flúor, se pretende para "alcoxi", "alquilleno", y términos similares derivados de alquilo. Por ejemplo, "alcoxi" incluye los derivados metoxi, trifluorometoxi, etoxi, y oxi de los alquilos indicados anteriormente. "Alquilsulfonilo" tal como alquil C₁₋₄-sulfonilo incluye metilsulfonilo (metanosulfonilo), etilsulfonilo, trifluorometanosulfonilo, pentafluoroetilsulfonilo, y otros
20 derivados de los alquilos indicados anteriormente. "Alquilsulfonilo" tal como alquil C₁₋₄-sulfonilo incluye metanosulfonilo (metilsulfonilo), trifluorometanosulfonilo, etanosulfonilo, pentafluoroetanosulfonilo y otros.

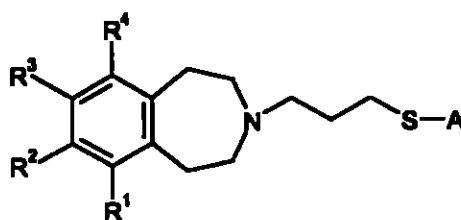
"Cicloalquilo", por ejemplo cicloalquilo C₃₋₆, incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y similares.

25 Un átomo de halógeno presente en los compuestos de la fórmula (I) puede ser flúor, cloro, bromo o yodo.

Preferiblemente, B representa un átomo de azufre.

Preferiblemente, t representa 3.

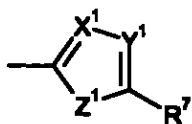
Más preferiblemente, B es un átomo de azufre y t es 3 y la invención es un
30 compuesto de la fórmula (IA) o una de sus sales:



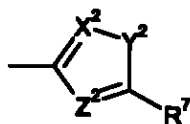
Fórmula (IA)

Preferiblemente, A representa un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o un sistema de anillos heterocíclicos bicíclicos aromáticos opcionalmente sustituidos (esto es, ambos anillos del sistema de anillos heterocíclicos bicíclicos opcionalmente sustituidos son aromáticos). Se prefiere que A represente un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, y es más preferido que A sea un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros opcionalmente sustituido.

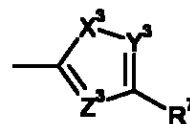
Se prefiere que A se seleccione de uno de los grupos (i), (ii) o (iii):



(i)



(ii)



(iii)

10

donde:

X¹ y X² son independientemente N o CR⁸, y X³ es NR⁸, O o S;

Y¹ e Y³ son independientemente N o CR⁸, e Y² es NR⁸, O o S;

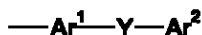
Z¹ es NR¹⁰, O o S, y Z² y Z³ son independientemente N o CR¹⁰;

15 y donde:

R⁷ es H, un átomo de halógeno, OH, ciano, nitró, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-dioxi, alcanilo C₁₋₄, o alquil C₁₋₄-sulfonilo, un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo de la fórmula (a), (b), (c) o (d):



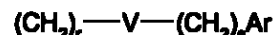
(a)



(b)



(c)



(d)

20

en las cuales:

Ar representa un anillo fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; o un sistema de anillos bicíclicos opcionalmente sustituidos,

25 Ar¹ y Ar² representa cada uno independientemente un anillo fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, e Y representa un enlace, -NHCO-, -CONH-, -CH₂-, o -(CH₂)ₘYᵃ(CH₂)ₙ-, donde Yᵃ representa O, S, SO₂, o CO y m y n representan cada uno cero o 1 de tal forma que la suma de m+n es cero o 1,

30 r y s representan independientemente un número entero de cero a 3 de tal forma que la suma de r y s es igual a un número entero de 1 a 4, y V representa un enlace, O o S; y

R^6 es H, un átomo de halógeno, OH, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilen C_{1-4} -dioxi, alcanilo C_{1-4} , o alquil C_{1-4} -sulfonilo, un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo de la fórmula (a), (b), (c) o (d) como se define aquí, con la condición de que R^6 no es un átomo de halógeno, OH, ciano, nitro, alcoxi C_{1-4} , o alquilen C_{1-4} -dioxi cuando R^6 está ligado a N;
o R^6 junto con R^7 y los átomos intermedios del anillo heterocíclico de 5 miembros ilustrado en los grupos (I), (II) o (III) forman parte de un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido;
y donde:

R^8 es H, OH o alquilo C_{1-2} , con la condición de que R^8 es H o alquilo C_{1-2} cuando R^8 está ligado a N;

R^{10} es H, OH, alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} sustituido con hidroxil, alcoxi C_{1-2} -alquilo C_{1-4} , fenil-alquilo C_{1-4} , un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros, o fenilo; donde en el fenilo, fenil-alquilo C_{1-4} o cicloalquilo, el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos fluoro o alquilo C_1 ; y con la condición de que R^{10} no es OH cuando R^{10} está ligado a N.

Nótese que en los grupos (I), (II) y (III) el enlace saliente del lado izquierdo de cada grupo indica que hay un enlace directo entre el grupo B de la fórmula (I) y el átomo de carbono del heterociclo localizado entre $X^{1,2,3}$ y $Z^{1,2,3}$.

En cualquiera de los grupos de la fórmula (a), (b), (c) o (d), los anillos o sistemas de anillos Ar , Ar^1 o Ar^2 están preferiblemente cada uno de forma independiente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: un átomo de halógeno, o un grupo hidroxil, oxo, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilen C_{1-4} -dioxil, alcanilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -sulfonilo, alquil C_{1-4} -sulfoniloxil, alquil C_{1-4} -sulfonilo, alquil C_{1-4} -ilo, $R^{13}SO_2N(R^{14})$ -, $R^{13}R^{14}NSO_2$ -, $R^{13}R^{14}N$ -, $R^{13}R^{14}NCO$ -, o $R^{13}CON(R^{14})$ - en los que cada uno de R^{13} y R^{14} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , o $R^{13}R^{14}$ juntos forman una cadena de alquilen C_{3-4} .

Alternativamente o adicionalmente, Ar y Ar^2 pueden estar de forma independiente opcionalmente sustituidos con uno o más anillos heterocíclicos aromáticos de 5 o 6 miembros, por ejemplo como se definen más adelante, opcionalmente sustituidos con un alquilo C_{1-2} o un grupo $R^{13}R^{14}N$ -, donde R^{13} y R^{14} son como se han definido anteriormente.

En los anillos Ar y Ar^2 los sustituyentes en posición orto en relación uno de otro, pueden estar ligados para formar un anillo de 5 o 6 miembros. Preferiblemente en este caso Ar y Ar^2 son anillos fenilo opcionalmente sustituidos, y aquí ligándose a dos sustituyentes en orto, pueden formar por ejemplo un sistema de anillos de benzoxazina.

Se prefiere que los anillos Ar, Ar¹, o Ar² estén cada uno independientemente sin sustituir o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: un átomo de halógeno, o un grupo ciano, alquilo C₁₋₂ (por ejemplo metilo o trifluorometilo), alcoxi C₁₋₂ (por ejemplo metoxi o trifluorometoxi), alquilen C₁₋₂-dioxi (por ejemplo metilendiox),
 5 alcanolio C₂₋₃ (por ejemplo acetilo), alcanoilamino C₂ (por ejemplo acetilamino), alquil C₁-sulfonilo (por ejemplo metilsulfonilo o trifluorometilsulfonilo), alquil C₁-sulfonilo (por ejemplo metilsulfonilo), alquil C₁-aminosulfonilo (por ejemplo metilaminosulfonilo), alquil C₁-sulfonilamino (por ejemplo metilsulfonilamino), o alquil C₁-aminocarbonilo (por ejemplo metilaminocarbonilo).

10 El anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros, por ejemplo, en R⁷, R⁸, y (posteriormente) R¹¹, puede estar, a menos que se indique otra cosa, de forma independiente opcionalmente sustituido con uno o dos F o grupos alquilo C₁₋₂ o un grupo R¹⁵R¹⁶N-; donde cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, o R¹⁵R¹⁶ forman juntos una cadena de alquilen C₃₋₆.

15 Preferiblemente, R⁷ no es H. Es ventajoso que R⁷ sea un grupo de la fórmula (a), (b), (c) o (d). Se cree que estos grupos R⁷ que contienen aro ayudan a aumentar la afinidad (unión) del compuesto al receptor D₃ de la dopamina. Más ventajosamente, R⁷ es un grupo de la fórmula (a), (b) o (c). Todavía más ventajosamente, R⁷ es un grupo de la fórmula (a) o (b).

20 Se prefiere que cuando R⁷ representa un grupo de la fórmula (a) o (b), y Ar o Ar¹ es fenilo opcionalmente sustituido, o bien no hay ningún sustituyente presente en Ar o Ar¹ en posición *para* del heterociclo de 5 miembros ilustrado en los grupos (i), (ii) o (iii) o bien tal *para*-sustituyente es o un flúor o un grupo alquilo C₁ (por ejemplo CF₃). Se prefiere un flúor o ningún sustituyente en tal posición *para*.

25 También es ventajoso que R⁷ sea un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, tal como un anillo ciclohexilo opcionalmente sustituido.

Preferiblemente, R⁸ no se considera junto con R⁷ y los átomos intermedios del anillo para formar parte de un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido. Más preferiblemente, R⁸ es H o un grupo de la fórmula (a)
 30 como se define aquí, aún más preferiblemente H o fenilo opcionalmente sustituido.

Cuando R⁷ y/o R⁸, especialmente R⁷, es/son un grupo de la fórmula (a), Ar es preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido, quinolinilo, por ejemplo, 2-, 3-, 4-, 5- o 6-quinolinilo, furilo, por ejemplo 2-furilo, tienilo, por ejemplo 2-tienilo, piridilo, por ejemplo 4-piridilo, indolilo, pirazolopirimidilo por ejemplo pirazolo[1,5-a]pirimidilo, cinolinilo,
 35 benzo[b]furanilo o pirrolpiridilo. Más preferiblemente, R⁷ es fenilo opcionalmente sustituido en particular fenilo no sustituido o fluorofenilo (por ejemplo 4-fluorofenilo), o qui-

nolnilo opcionalmente sustituido por ejemplo 6-quinolinilo.

Cuando R^7 y/o R^8 , especialmente R^7 , es/son un grupo de la fórmula (b), Ar^1 es preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido, y/o Y es preferiblemente un enlace, y/o Ar^2 es preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido, piridilo, pirimidinilo, o un
 5 anillo heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene al menos un N y un átomo de O por ejemplo isoxazolilo, oxazolilo u oxadiazolilo. Una realización muy preferida es aquella en que Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido (preferiblemente fenilo), Y es un enlace, y Ar^2 es fenilo opcionalmente sustituido, piridilo, pirimidinilo, isoxazolilo, oxazo-
 10 lilo u oxadiazolilo. Lo más preferiblemente, Ar^2 es isoxazolilo opcionalmente sustituido, por ejemplo isoxazol-5-ilo (esto es, 1,2-oxazol-5-ilo), oxazolilo, por ejemplo 1,3-oxazol-2-ilo, u oxadiazolilo, por ejemplo 1,2,4-oxadiazol-3-ilo.

Óptimamente Ar^2 no tiene sustituyentes o está sustituido con un alquilo C_1 , por ejemplo grupo metilo, estando situado este sustituyente opcional preferiblemente a dos átomos del anillo Ar^2 desde el punto de conexión al grupo Ar^1 -Y-, por ejemplo al grupo
 15 Ar^1 -. Por ejemplo, siendo Ar^2 5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-ilo (véase, por ejemplo, el Ejemplo 30), se prefiere 5-metil-1,3-oxazol-2-ilo o 4-metil-1,3-oxazol-2-ilo.

Para un grupo de la fórmula (b), Ar^2 -Y- se une ventajosamente al átomo del anillo Ar^1 separado dos átomos del átomo de Ar^1 conectado al anillo principal A. Así, por ejemplo, cuando Ar^1 es fenilo opcionalmente sustituido, Ar^2 -Y- está preferiblemente
 20 unido a la posición *meta* del anillo fenilo en relación al anillo principal A (por ejemplo triazolilo, imidazolilo). Véase, por ejemplo, el Ejemplo 30 más adelante.

Cuando R^7 y/o R^8 , especialmente R^7 , es/son un grupo de la fórmula (c), los ejemplos preferidos de Ar incluyen fenilo opcionalmente sustituido.

Cuando R^7 y/o R^8 , especialmente R^7 , es/son un grupo de la fórmula (d), preferi-
 25 blemente r es 1 ó 2, V es un enlace, y S es cero; esto es, el grupo (d) es $-(CH_2)_r$ -Ar donde r es 1 ó 2.

Cuando R^8 junto con R^7 y los átomos intermedios del anillo heterocíclico de 5 miembros ilustrado en los grupos (I), (II) o (III) forman parte de un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido, el último anillo es prefe-
 30 riblemente un anillo de 6 miembros, más preferiblemente un anillo fenilo (por ejemplo, véanse los ejemplos 18 y 23).

R^{10} es preferiblemente H, alquilo C_{1-4} o ciclopropilo, más preferiblemente H o alquilo C_1 (por ejemplo metilo o trifluorometilo).

Preferiblemente, X^1 y X^2 son independientemente N o CR^8 , y X^3 es NR^8 . Más
 35 preferiblemente, X^1 y X^2 son independientemente N y X^3 es NR^8 .

Preferiblemente, Y^1 e Y^3 son independientemente N o CR^8 , e Y^2 es NR^8 .

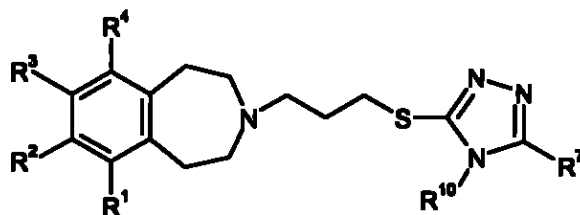
Preferiblemente, Z^1 es NR^{10} , y Z^2 y Z^3 son independientemente N.

Para A, se prefiere la forma tautómera mostrada en el grupo (i). En el grupo (i), se prefiere que uno o ambos de X^1 e Y^1 sea N.

5 Sin pretender que sea limitado por teoría, se considera que uno o ambos de $X^1/X^2/X^3$ e $Y^1/Y^2/Y^3$ ventajosamente son o contienen un heteroátomo en el anillo, idealmente un átomo de N, para una unión óptima al D_3 .

Se prefiere que A sea un grupo (i) y $Z^1 = NR^{10}$, en cuyo caso R^{10} es preferiblemente H, alquilo C_{1-4} o ciclopropilo.

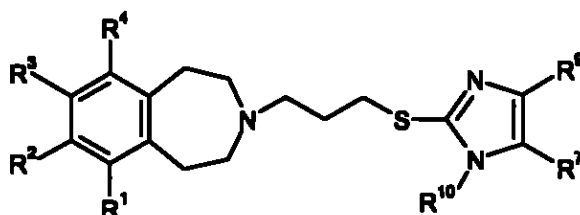
10 Más preferiblemente, B es un átomo de azufre, t es 3, A es un grupo (i), $X^1 = Y^1 = N$ y Z^1 es NR^{10} , de forma que A es 1,2,4-triazol-3-ilo opcionalmente sustituido y la invención es un compuesto de la fórmula (IB) o una de sus sales:



Fórmula (IB)

15 Preferiblemente, R^7 es un grupo de la fórmula (a), en particular un anillo bicíclico opcionalmente sustituido o un anillo fenilo opcionalmente sustituido, más particularmente, quinolinilo, por ejemplo 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-quinolinilo.

También se prefiere la realización en la que B es un átomo de azufre, t es 3 y A es un grupo (i), X^1 es N, Y^1 es CR^6 , y Z^1 es NR^{10} , de tal forma que la invención es un compuesto de la fórmula (IC) o una de sus sales:

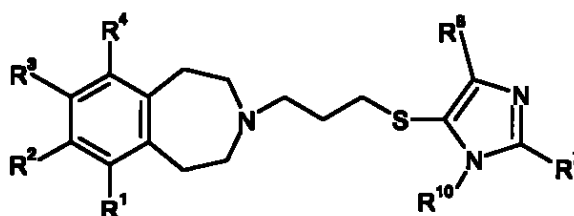


Fórmula (IC)

20 En la fórmula (IC) se prefiere además que R^8 no sea considerado junto con R^7 y los átomos intermedios del anillo para formar parte de un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido. En este caso, A es imidazol-2-ilo opcionalmente sustituido. Preferiblemente, R^7 es un grupo de la fórmula (a), en particular un anillo bicíclico opcionalmente sustituido o un anillo fenilo opcionalmente sustituido, más particularmente, quinolinilo, por ejemplo 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-quinolinilo.

También se prefiere la realización en la que B es un átomo de azufre, t es 3 y A

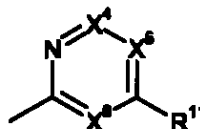
es el grupo (I), X^1 es CR^8 , Y^1 es N y Z^1 es NR^{10} , de tal forma que la invención es un compuesto de la fórmula (ID) o una de sus sales:



Fórmula (ID)

5 En la fórmula (ID), A es imidazol-4-ilo o imidazol-5-ilo opcionalmente sustituido, y preferiblemente R^8 es H. Preferiblemente, R^7 es un grupo de la fórmula (a), en particular un anillo bicíclico opcionalmente sustituido o un anillo fenilo opcionalmente sustituido, más particularmente, quinolinilo, por ejemplo 2-, 3-, 4-, 5-, o 6-quinolinilo.

Otra realización es cuando A es el siguiente grupo (iv):



(iv)

(iv)

10

donde R^{11} tiene las mismas definiciones (esenciales y preferibles) que R^7 en esta memoria (pero incluyendo H en las definiciones mientras que H está excluido para R^7); X^4 es CR^{12a} o N, X^5 es CR^{12b} o N, y X^6 es CR^{12c} o N con la condición de que tanto X^4 como X^5 no son N; y donde $R^{12a,b,c}$, independientemente uno de otro, son como se define para los sustituyentes opcionales del grupo A descritos más adelante (esto es, incluyendo H como una posibilidad); y/o donde (a) X^4 y X^5 , o (b) X^5 , R^{11} y el átomo de carbono intermedio, o (c) X^6 , R^{11} y el átomo de carbono intermedio, juntos forman parte de un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido (por ejemplo, como se ha definido preferiblemente para los grupos (i), (ii) y (iii) anteriores para cuando R^7 y R^8 forman juntos un anillo).

15

20

Preferiblemente, R^{11} tiene la misma definición o definiciones que R^7 en esta memoria (pero incluyendo H en las definiciones mientras que H está excluido de R^7); X^4 es CR^{12a} o N, X^5 es CR^{12b} o N, y X^6 es CR^{12c} o N con la condición de que tanto X^4 como X^5 no son N; y donde $R^{12a,b,c}$, independientemente uno de otro, son como se define para los sustituyentes opcionales del grupo A descritos más adelante (esto es, incluyendo H como una posibilidad); - esto es, no hay ningún anillo extra carbocíclico o heterocíclico de 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido condensado con el grupo (iv) anterior.

25

Preferiblemente, X^8 es N, y/o R^{11} es H o alquilo C_{1-4} (por ejemplo CF_3).

Las siguientes características son preferidas u opcionales para cualquiera de los compuestos de las fórmulas (I), (IA), (IB), (IC) o (ID) o sus sales.

Un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, como se define para cualquiera de los grupos A, Ar, Ar^1 , Ar^2 o Ar^3 puede contener de 1 a 4 heteroátomos, preferiblemente de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados entre O, N y S. Cuando el anillo contiene 2-4 heteroátomos, uno se selecciona preferiblemente entre O, N y S y los restantes heteroátomos son preferiblemente N. Ejemplos de grupos heterocíclicos de 5 y 6 miembros incluyen furilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, triazolilo, triazinilo, pirdazilo, pirimidinilo, pirazolilo, isotiazolilo, e isoxazolilo. Para el grupo A, los ejemplos preferidos incluyen triazolilo (especialmente 1,2,4-triazol-3-ilo) e imidazolilo (especialmente imidazol-2-ilo). Para el grupo Ar, los ejemplos preferidos incluyen furilo, por ejemplo 2-furilo, tienilo, por ejemplo 2-tienilo, y piridilo, por ejemplo 4-piridilo.

Ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos para el grupo A incluyen sistemas de anillos heteroaromáticos bicíclicos, tales como indazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo por ejemplo bencimidazol-2-ilo, benzoxazolilo por ejemplo benzoxazol-2-ilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, quinolinilo, quinoxolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, o isoquinolinilo.

Ejemplos de sistemas de anillos bicíclicos para Ar (por ejemplo, en los grupos R^7 , R^8 , etc. de los grupos (i), (ii) o (iii)) incluyen sistemas de anillos aromáticos bicíclicos, por ejemplo sistemas de anillos heteroaromáticos bicíclicos, tales como: naftilo, por ejemplo 2-naftilo, indazolilo, indolilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, por ejemplo bencimidazol-2-ilo, benzoxazolilo, por ejemplo benzoxazol-2-ilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo, quinolinilo, por ejemplo 2-, 3-, 4-, 5- o 6-quinolinilo, quinoxolinilo, quinazolinilo, cinolinilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, pirazolopirimidilo, por ejemplo pirazolo[1,5-a]pirimidilo, pirrolopiridilo, por ejemplo pirrolo[3,2-b]piridilo o pirrolo[3,2-c]piridilo, tienotiofenilo, por ejemplo tieno[3,2-b]tiofenilo, 1,2-dihidro-2-oxoquinolinilo, 3,4-dihidro-3-oxo-2H-benzoxazinilo, o 1,2-dihidro-2-oxo-3H-indolilo. Los ejemplos preferidos incluyen quinolinilo, por ejemplo 2-, 3-, 4-, 5- o 6-quinolinilo o tienopiridina.

Los grupos/anillos/sistemas de anillos A o Ar^3 pueden estar cada uno de forma independiente opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre: un átomo de halógeno, o un grupo hidroxil, oxo, clavo, nitró, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilen C_{1-4} -dioxil, alcanolilo C_{1-4} , o alquil C_{1-4} -sulfonilo.

Alternativamente, el anillo/sistema de anillos de A puede estar opcionalmente

sustituido con uno o más grupos de la fórmula (a), (b), (c), o (d) como se definen aquí; y/o con uno o más anillos heterocíclicos o carbocíclicos no aromáticos de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituidos con uno o dos F o grupos alquilo C₁₋₂ o un grupo R¹⁶R¹⁶N-; donde cada uno de R¹⁶ y R¹⁶ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, o R¹⁶R¹⁶ juntos forman una cadena de alquileo C₃₋₈.

En el grupo A los sustituyentes en posición *orto* uno de otro pueden estar ligados para formar un anillo de 5 o 6 miembros.

Es preferible que los grupos A o Ar³ estén cada uno de forma independiente opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados entre: un átomo de halógeno, o un grupo ciano, alquilo C₁₋₂ (por ejemplo, metilo o trifluorometilo), alcoxi C₁₋₂ (por ejemplo metoxi), alquilen C₁₋₂-dioxi (por ejemplo, metilendioxo), alcanilo C₂₋₃ (por ejemplo, acetilo), alcanollamino C₂ (por ejemplo, acetilamino), o alquil C₁-sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo o trifluorometilsulfonilo). Es más preferible que Ar³ esté opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁ (por ejemplo metilo).

Cuando R² y/o R³ representan un grupo aril-alcoxi C₁₋₄, arilsulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfonil-alquilo C₁₋₄, arilsulfonamido, arilcarboxamido, arilsulfonamido-alquilo C₁₋₄, arilcarboxamido-alquilo C₁₋₄, aroilo, aroil-alquilo C₁₋₄, o aril-alcanoilo C₁₋₄, el resto arilo se puede seleccionar entre un anillo fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido. En el grupo R² y/o R³, un resto arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre hidrógeno, halógeno, amino, ciano, alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-amino, dialquil C₁₋₄-amino, alquil C₁₋₄-amido, alcanilo C₁₋₄, o R¹⁷R¹⁸NCO donde cada uno de R¹⁷ y R¹⁸ representan independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄.

Cuando R² y/o R³ representan independientemente el grupo R⁶CON(R⁶)(CH₂)_p, R⁶R⁶NCO(CH₂)_p o R⁶R⁶NSO₂(CH₂)_p) en los que R⁵CONR⁶ o R⁵R⁶N forman juntos un grupo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, entonces éste puede ser caracterizado por: (i) contener un átomo adicional de O, N o S en el azaciclo, por ejemplo siendo el grupo azacíclico 1,4-morfolin-4-ilo y/o (ii) tener 1-2 sustituyentes opcionales de alquilo C₁₋₂ cuyos átomos de carbono están incluidos en los 3-8 átomos de carbono del grupo azacíclico. Opcionalmente pueden estar incluidos como sustituyentes de los átomos de carbono del heterociclo uno, dos o más átomos de F. El término 'grupo azacíclico' debe ser interpretado como que incluye solamente los azaciclos estables tales como 1,4-morfolina y piperazina y no por ejemplo 1,3-morfolina. Se prefieren los azaciclos saturados en particular piperidinilo, pirrolidinilo, 1,4-morfolinilo, incluyendo los correspondientes α-oxo-azaciclos R⁵CONR⁶.

Los sustituyentes R² y R³ pueden ser iguales o diferentes. Preferiblemente, R²

es distinto de hidrógeno.

Se prefiere que R^2 represente un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, ciano, acetilo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometoxi, alquil C_{1-4} -sulfonilo, alquil C_{1-4} -sulfoniloxi; un grupo $R^5R^6NSO_2$ donde cada uno de R^5 y R^6 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , o R^5R^6N forman juntos un grupo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente contiene un átomo adicional de O, N o S en el azaciclo y que tiene 3-8 átomos de carbono; o un grupo Ar^3Z , donde Z es un enlace y Ar^3 es un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

Más preferiblemente, R^2 representa un sustituyente seleccionado entre: alquil C_{1-4} -sulfonilo (por ejemplo, metilsulfonilo, trifluorometilsulfonilo, o etilsulfonilo), alquil C_{1-4} -sulfoniloxi (por ejemplo metilsulfoniloxi o trifluorometilsulfoniloxi); un grupo $R^5R^6NSO_2$ donde cada uno de R^5 y R^6 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} (por ejemplo, un grupo N,N-dimetilaminosulfonilo), o R^5R^6N forman juntos un grupo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente contiene un átomo adicional de O, N o S en el azaciclo y que tiene 3-8 átomos de carbono (por ejemplo, un grupo piperidín-1-ilsulfonilo, pirrolidín-1-ilsulfonilo o 1,4-morfolin-4-ilsulfonilo); o un grupo Ar^3Z , donde Z es un enlace y Ar^3 es un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

Aún más preferiblemente, R^2 representa un grupo metilsulfonilo, etilsulfonilo, N,N-dimetilaminosulfonilo, pirrolidín-1-ilsulfonilo, 1,4-morfolin-4-ilsulfonilo o metilsulfoniloxi, o R^2 representa un grupo pirazin-2-ilo, 5-metil-oxazol-2-ilo o 5-metil-isoxazol-3-ilo.

Preferiblemente, R^3 es hidrógeno o uno de los sustituyentes preferidos para R^2 . Más preferiblemente, R^3 es hidrógeno.

Se prefiere que al menos uno de R^1 y R^4 sea H, es más preferido que tanto R^1 como R^4 sean H, y lo más preferido es que R^1 , R^3 , y R^4 sean todos H.

Se podrá apreciar que para uso en medicina las sales de los compuestos de la invención deben ser farmacéuticamente (esto es fisiológicamente) aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son evidentes para los expertos en la técnica e incluyen por ejemplo sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico; y ácidos orgánicos por ejemplo succínico, maleico, acético, fumérico, cítrico, tartárico, benzoico, *p*-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo oxalatos, se pueden usar, por ejemplo, en el aislamiento de los compuestos de la invención y están incluidas dentro del alcance de esta invención. También están incluidos dentro del alcance de la invención los solvatos,

hidratos, complejos y profármacos de los compuestos de la invención.

Ciertos compuestos de la invención pueden formar sales de adición de ácido con uno o más equivalentes del ácido. La presente invención incluye dentro de su alcance todas las posibles formas estequiométricas y no-estequiométricas.

5 Algunos de los grupos/sustituyentes incluidos en la presente invención pueden estar presentes como isómeros. La presente invención incluye dentro de su alcance todos estos isómeros, incluyendo racematos, enantiómeros y sus mezclas. Cuando A representa un grupo (c) los compuestos pueden existir también como isómeros geométricos alrededor del doble enlace; todos los isómeros están incluidos aunque se
10 prefieren los isómeros geométricos *trans* alrededor del doble enlace en (c).

Los compuestos preferidos tienen un peso molecular de 800 o menos. Aún más preferidos son los compuestos que tienen un peso molecular de 600 o menos. Generalmente, y sin estar limitados a ello, tales compuestos pueden tener una biodisponibilidad oral más alta, y algunas veces solubilidad y/o penetración en el cerebro más altas. El peso molecular se refiere aquí al del compuesto de la base libre no solvatada,
15 excluyendo cualquier peso molecular aportado por las moléculas de las sales de adición, disolvente (por ejemplo agua), partes moleculares de profármacos separadas *in vivo*, etc.

Algunos de los sistemas de anillos heteroaromáticos sustituidos incluidos en los compuestos de la fórmula (I) pueden existir en una o más formas tautómeras. La presente invención incluye dentro de su alcance todas estas formas tautómeras, incluyendo mezclas. Por ejemplo, cuando R⁷, R⁸, R⁹, y/o R¹⁰ es/son OH, en los grupos A, (I), (II) o (III) anteriores, el anillo de 5 miembros puede estar en las formas ceto o enol.

En general, se debe interpretar que los compuestos o sales de la invención excluyen aquellos compuestos (si hubiera alguno) que son tan químicamente inestables, o *per se* o en agua, que resultan claramente inadecuados para uso farmacéutico en todas las vías de administración, ya sea oral, parenteral o de otro modo. Tales compuestos son conocidos por los químicos expertos. Sin embargo, están incluidos los profármacos o compuestos que son estables *ex vivo* y que son convertibles dentro del
25 cuerpo de un mamífero (por ejemplo, un ser humano) en los compuestos de la invención.
30

Los compuestos y sales particulares según la invención incluyen los específicamente indicados como ejemplos en la Tabla 1 y Ejemplos 173 a 177 y los específicamente indicados como ejemplos y nombrados a continuación, por ejemplo:

35 éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;

90

- 3-[3-(4-metil-5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]-azepin-7-carbonitrilo;
- 7-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-3-[3-(4-metil-5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 5 7-metilsulfonyl-3-[3-(4-metil-5-fenil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 7-metilsulfonyl-3-[3-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 7-metilsulfonyl-3-[3-(4-metil-5-(quinolin-6-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 10 éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(furan-2-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(tlofen-2-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- 15 éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(piridin-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(4-*terc*-butil-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(5-metil-isoxazol-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- 20 éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(2,4-dicloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(quinolin-6-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- 25 éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(4-trifluorometil-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(4-cloro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- 30 éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(5-fenil-[1,3,4]oxadiazol-2-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(5-(piridin-4-il)-[1,3,4]oxadiazol-2-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- 35 éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(benzoxazol-2-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;

- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(1-metil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- 5 éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(2,5-dimetil-furan-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(1H-benzimidazol-2-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- 10 éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(piridin-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(pirimidin-2-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- 15 éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(isoquinolin-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-trifluorometil-pirimidin-2-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-fenil-pirimidin-2-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- 20 éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(5-fenil-piridazin-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(3-((5-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- 25 éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(3-clanofenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo; o
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-((2-metil)-quinolin-5-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- o una de sus sales.
- 30 Otros compuestos y sales particulares según la invención incluyen:
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(quinolin-3-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)[propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(3-trifluorometil-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- 35 éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(3-metil-4-(4-fluoro-fenil)-3H-imidazol-2-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;

- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(3-metil-4,5-difenil-3H-imidazol-2-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(2-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- 5 éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(3-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-(3,4-difluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- éster del ácido metanosulfónico y 3-[3-(4-metil-5-ciclohexil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ilo;
- 10 7-metilsulfonil-3-[3-(4-metil-5-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 7-metilsulfonil-3-[3-(4-fenil)-triazol-2-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 15 7-metilsulfonil-3-[3-(4-metil-5-(2-(4-fluoro-fenil)-vinil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 7-etilsulfonil-3-[3-(4-metil-5-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 7-etilsulfonil-3-[3-(4-metil-5-(quinolin-6-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 20 7-etilsulfonil-3-[3-(3-metil-2-fenil-3H-imidazol-4-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 7-(pirrolidin-1-sulfonil)-3-[3-(4-metil-5-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 25 7-(pirrolidin-1-sulfonil)-3-[3-(4-metil-5-(quinolin-6-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 7-(pirrolidin-1-sulfonil)-3-[3-(4,5-difenil-1H-imidazol-2-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 7-(morfolin-4-sulfonil)-3-[3-(4-metil-5-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 30 7-(morfolin-4-sulfonil)-3-[3-(4-metil-5-(quinolin-6-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 7-pirazin-2-il-3-[3-(4-metil-5-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 35 7-pirazin-2-il-3-[3-(4-metil-5-(quinolin-6-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

- dimetilamida del ácido 3-[3-(4-metil-5-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-sulfónico;
- dimetilamida del ácido 3-[3-(4-metil-5-(quinolin-6-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-sulfónico;
- 5 7-metilsulfonil-3-[3-(4-metil-5-(quinolin-4-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 7-etilsulfonil-3-[3-(4-metil-5-(3-((5-metil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 7-etilsulfonil-3-[3-(4-metil-5-((2-metil)-quinolin-5-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 10 7-etilsulfonil-3-[3-(4-metil-5-(2-(4-fluoro-fenil)-vinil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 7-(5-metil-oxazol-2-il)-3-[3-(4-metil-5-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 15 7-(5-metil-oxazol-2-il)-3-[3-(4-metil-5-(quinolin-6-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 7-(5-metil-isoxazol-3-il)-3-[3-(4-metil-5-(4-fluoro-fenil)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 7-(5-metil-isoxazol-3-il)-3-[3-(4-metil-5-(quinolin-6-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 20 7-(5-metil-isoxazol-3-il)-3-[4-(4-metil-5-(2-metil-quinolin-6-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il)-butil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-[4-[5-(4-fluoro-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-butil]-7-(5-metil-isoxazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 25 7-etanosulfonil-3-[4-(4-metil-5-quinolin-6-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-butil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 7-(5-metil-isoxazol-3-il)-3-[4-(4-metil-5-quinolin-6-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-butil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina; o
- 7-(3-metil-isoxazol-5-il)-3-[4-(4-metil-5-quinolin-6-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-butil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina
- 30 o una de sus sales.

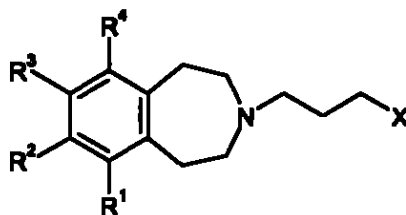
Nótese que en los nombres de los compuestos anteriores, morfolina se refiere a 1,4-morfolina.

- Estos compuestos pueden estar, por ejemplo, en la forma de su base libre o de sus sales farmacéuticamente (esto es fisiológicamente) aceptables.
- 35

La presente invención proporciona también un procedimiento para preparar un

compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, donde B es un átomo de azufre y t es 3, esto es un compuesto de la fórmula (IA), cuyo procedimiento comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



5

Fórmula (II)

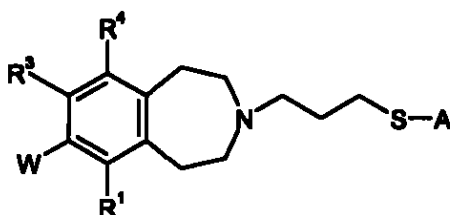
donde R¹ a R⁴ son como se han definido aquí y X es un grupo lábil; con un compuesto de la fórmula (III):



Fórmula (III)

10 donde A es como se ha definido aquí; o

(b) preparar un compuesto de la fórmula (IA) donde R² es Ar³-Z y Z es un enlace, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):

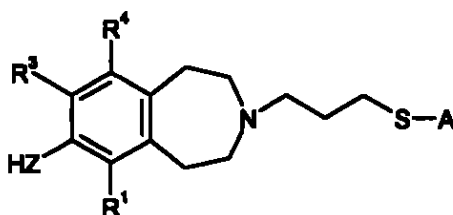


Fórmula (IV)

15 donde R¹, R³, R⁴, y A son como se han definido aquí y W es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilsulfonilo, o W es un grupo M seleccionado entre un derivado de boro (por ejemplo, una función de ácido borónico B(OH)₂) o una función metal tal como trialkylestannilo (por ejemplo, SnBu₃), haluro de cinc o haluro de magnesio; con un compuesto Ar³-W¹, donde W¹ es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilsulfonilo cuando W es un grupo M o W¹ es un grupo M como se ha definido antes cuando W es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilsulfonilo; o

20

(c) preparar un compuesto de la fórmula (IA) donde R³ es Ar³-Z y Z es O o S, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (V):



Fórmula (V)

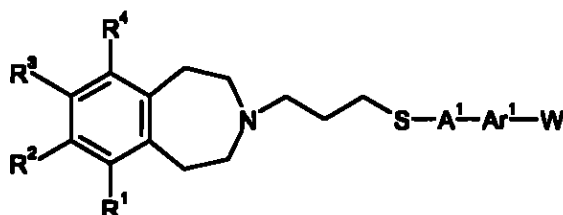
donde R^1 , R^3 , R^4 , y A son como se han definido aquí; con un reactivo que sirve para introducir el grupo Ar^3 ; o

(d) interconvertir un compuesto de la fórmula (IA) en un compuesto diferente de la fórmula (I) por ejemplo por medio de:

- (i) convertir uno o más de R^1 a R^4 de alcoxi (por ejemplo metoxi) a hidroxilo,
- (ii) convertir uno o más de R^2 o R^3 de hidroxilo a sulfonilo, tal como alquilsulfonilo, por ejemplo metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo,
- (iii) convertir un compuesto en el que A está sustituido con uno o más grupos de la fórmula (b) como se ha definido aquí donde Y representa S en un compuesto donde Y es SO_2 ;

o (iv) convertir Y de CO a CH_2 en un compuesto en el que A está sustituido con uno o más grupos de la fórmula (b); o

(e) preparar un compuesto de la fórmula (IA) donde A está sustituido con uno o más grupos de la fórmula (b) como se ha definido aquí donde Y es un enlace, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (VI):



Fórmula (VI)

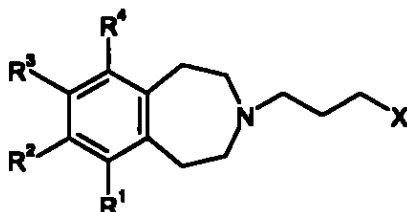
donde R^1 a R^4 y Ar^1 son como se han definido aquí, W es como se ha definido en (c) anterior, y A^1 es el mismo que se ha definido aquí para el grupo A pero tiene un sustituyente Ar^1-W (ilustrado) en lugar de uno de los uno o más sustituyentes de la fórmula (b) presente en el compuesto del producto;

con un compuesto Ar^2-W^1 , donde W^1 es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilsulfonilo cuando W es un grupo M, o W^1 es un grupo M cuando W como se ha definido en (c) anterior, es un átomo de halógeno o un grupo trifluorometilsulfonilo; y opcionalmente después formar una sal de la fórmula (I).

El procedimiento (a) puede ser efectuado usando métodos convencionales para la formación de un éter. El grupo lábil X puede ser un átomo de halógeno tal como cloro. Alternativamente X puede ser un grupo sulfonilo tal como alquil C_{1-4} -sulfonilo (por ejemplo metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo); o Ar^4 -sulfonilo donde Ar^4 es fenilo opcionalmente sustituido, un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o un sistema de anillos bicíclicos opcionalmente

sustituídos, preferiblemente fenilo opcionalmente sustituido, donde en cada caso los sustituyentes opcionales son uno o más grupos alquilo C₁₋₂; por ejemplo *para*-tolueno-sulfonilo. Cuando X es un halógeno la reacción se puede llevar a cabo usando una base tal como hidróxido de litio en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida.

5 La invención proporciona también un compuesto de la fórmula (II):



Fórmula (II)

donde R¹ a R⁴ son como se han definido aquí, con la condición de que R¹ a R⁴ no son todos H, y X es un grupo lábil. "Grupo lábil" es como se entiende por un químico experto, esto es un grupo que puede ser desplazado por un nucleófilo, por ejemplo en una reacción de tipo S_N2 o S_N1. X puede ser como se ha definido aquí anteriormente. Ejemplos específicos de interés se dan en las Descripciones más adelante.

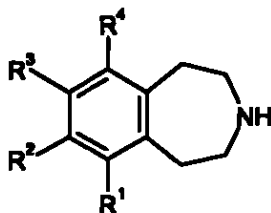
La reacción de un compuesto de la fórmula (IV) con Ar³-W¹ según el procedimiento (b), o un compuesto de la fórmula (VI) con Ar²-W¹ según el procedimiento (e), se puede llevar a cabo en presencia de un metal de transición por ejemplo, un catalizador de paladio tal como dicloruro de *bis*-trifenilfosfinpaladio o *tetrakis*-trifenilfosfinpaladio(0). Cuando M representa una función de ácido borónico tal como B(OH)₂, la reacción se puede llevar a cabo en condiciones básicas, por ejemplo usando carbonato de sodio acuoso en un disolvente adecuado tal como dioxano. Cuando M es trialkilestannilo, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente inerte, tal como xileno o dioxano opcionalmente en presencia de LiCl. Cuando M es un haluro de cinc o magnesio, la reacción se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano. El sustituyente W es preferiblemente un átomo de halógeno tal como bromo, o un grupo sulfonilo tal como trifluorometilsulfonilo; y W¹ es preferiblemente un grupo M, tal como trialkilestannilo o B(OH)₂.

En el procedimiento (c) el reactivo que sirve para introducir el grupo Ar³ es preferiblemente un compuesto de la fórmula Ar³-Hal, donde Hal es un átomo de halógeno. Se puede llevar a cabo la reacción en presencia de una base, tal como carbonato de potasio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida.

30 Las reacciones de interconversión según el procedimiento (d) se pueden efectuar usando métodos bien conocidos en la técnica.

El propio compuesto de la fórmula (II) se puede preparar haciendo reaccionar

un compuesto de la fórmula (VII):



Fórmula (VII)

donde R^1 a R^4 son como se han definido aquí antes;

5 con un compuesto de la fórmula (VIII):

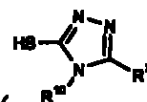


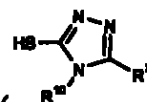
Fórmula (VIII)

donde X es como se ha definido aquí y L es un grupo lábil, por ejemplo, un átomo de bromo. Para las condiciones típicas de reacción, véase la Descripción 20 más adelante.

10

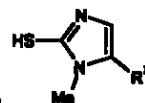
Los compuestos A-SH de la fórmula (III) se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica (muchos de tales tioles están disponibles comercialmente).

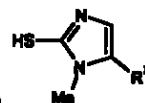


Cuando el compuesto de la fórmula (III) es HS-(1,2,4-triazolil)- R^7 (), usado para preparar compuestos de la fórmula (IA); R^{10} puede ser por ejemplo Me), éste se puede preparar a partir de R^7 -CO₂H o el correspondiente éster o cloruro de ácido por métodos estándar. Por ejemplo, la reacción de R^7 CO₂Et con hidrazina, seguida por tratamiento de la hidrazida resultante con R^{10} -NCS (por ejemplo MeNCS) y ciclación del R^7 CONHNHC(=S)NH- R^{10} resultante en condiciones básicas da los triazoles deseados. Alternativamente, la reacción de R^7 COCl con NH₂NHC(=S)NH- R^{10} en piridina da R^7 CONHNHC(=S)NH- R^{10} (*J. Het. Chem.*, 1995, 32, 183; R^{10} = Me). Cuando el

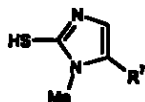
15

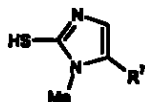
20



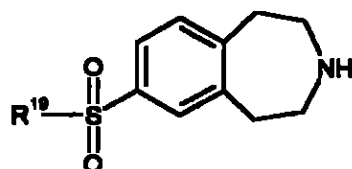
compuesto de la fórmula (III) es un imidazol tal como  , usado para preparar los compuestos de la fórmula (IB), el compuesto se puede preparar por conversión de una cetona R^7 COMe a R^7 COCH₂NH₂ por métodos estándar y haciendo reaccionar la aminocetona con MeNCS (u otro R^{10} -NCS) para dar el imidazol deseado (*Acta. Chem., Scand.*, 1969, 23, 2879). Cuando el compuesto de la fórmula (III) es un imida-

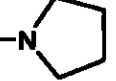
25



zol tal como  , usado para preparar los compuestos de la fórmula (IC), el compuesto se puede preparar o por clorosulfonación del imidazol padre, seguida por

fórmula (X):

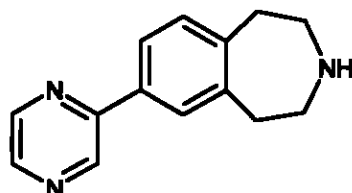


donde R^{19} = etilo, N,N-dimetilamino, pirrolidin-1-ilo (),
o 1,4-morfolin-4-ilo (),

Fórmula (X)

o uno de sus derivados protegidos en la amina secundaria, o una sal del compuesto o
5 derivado. Estos compuestos se pueden preparar por ejemplo según las Descripciones
15a, 21-22, 21-22(a) y 21-22(b) más adelante. Los grupos protectores adecuados de
amina secundaria que pueden estar presentes en los derivados protegidos son cono-
cidos por los químicos expertos e incluyen alquiloiloxycarbonilo (por ejemplo N-terc-
butiloiloxycarbonilo, Boc) y alcanolilo (por ejemplo acetilo o trifluoroacetilo). Los derivados
10 protegidos se pueden preparar usando la química estándar de grupos protectores so-
bre el compuesto (X); por ejemplo usando los métodos de las Descripciones 3 (para la
protección con Boc) o 12 (para la protección con acetilo) o cambiando el grupo protec-
tor usado en las Descripciones (para otros grupos protectores).

La presente invención proporciona también un compuesto de la fórmula (XI):



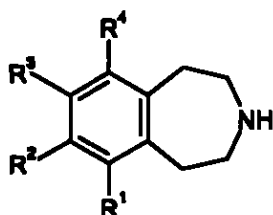
15

Fórmula (XI)

o uno de sus derivados protegidos en la amina secundaria, o una sal del compuesto o
derivado. Estos compuestos y derivados de prazina-2-ilo se pueden preparar por ejem-
plo por los métodos de las Descripciones 27 y 28.

20 La presente invención proporciona también un procedimiento para preparar un
compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales, cuyo procedimiento comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VII):



Fórmula (VII)

con un compuesto de la fórmula (XII):



Fórmula (XII)

5

donde R¹ a R⁴, t, B y A son como se han definido aquí. La reacción de un compuesto de la fórmula (VII) con un compuesto de la fórmula (XII) se lleva a cabo por una aminación reductora por métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo por el uso de triacetoxiborohidruro de sodio en un disolvente tal como 1,2-dicloroetano. Los aldehídos de la fórmula (XII) se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica, por ejemplo por el procedimiento descrito aquí para los Ejemplos 10 173 (partes a-f) y Ejemplo 175 (partes a y b).

Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) presentan afinidad por los receptores de dopamina, en particular el receptor D₃, y se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades que requieren la modulación de dichos receptores, tales como las condiciones psicóticas. Se ha encontrado también que muchos de los compuestos de la fórmula (I) tienen mayor afinidad por los receptores D₃ de la dopamina que por los receptores D₂. Se cree generalmente que el efecto terapéutico de los agentes antipsicóticos (neurolepticos) actualmente disponibles se ejerce por medio del bloqueo de los receptores D₂; sin embargo se cree también que este mecanismo es responsable de los efectos secundarios extrapiramidales (eps) indeseados asociados con muchos agentes neurolepticos. Sin desear que se limite por la teoría, se ha sugerido que el bloqueo del receptor D₃ de dopamina recientemente caracterizado puede hacer que aumente la actividad antipsicótica beneficiosa sin efectos secundarios extrapiramidales significativos. (véase por ejemplo Sokoloff *et al*, *Nature*, 1990; 347: 146-151; y Schwartz *et al*, *Clinical Neuropharmacology*, Vol 16, No. 4, 295-314, 1993). Los compuestos preferidos de la presente invención son por tanto aquellos que tienen afinidad más alta (por ejemplo ≥10x o ≥ 100x más alta) por los receptores D₃ de la dopamina que por los receptores D₂ de la dopamina (se puede medir tal afinidad usando metodología estándar por ejemplo usando receptores clonados de dopamina-véase en esta memoria). Dichos compuestos se pueden usar ventajosamente como moduladores selectivos de los receptores D₃.

25
30

Los compuestos de la fórmula (I) son de uso potencial como agentes antipsicóticos por ejemplo en el tratamiento de la esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos, depresión psicótica, manía, trastornos paranoicos y delirantes. Además, pueden tener utilidad como terapia complementaria en la enfermedad de Parkinson, particularmente con compuestos tales como L-DOPA y posiblemente agonistas dopaminérgicos, para reducir los efectos secundarios experimentados, con estos tratamientos en el uso a largo plazo (por ejemplo, véase Schwartz *et al.*, *Brain Res. Reviews*, 1998, 26, 236242). A partir de la localización de los receptores D₃, se puede ver además que los compuestos pueden tener también utilidad en el tratamiento de abuso de sustancias en el se ha sugerido que los receptores D₃ están implicados (por ejemplo véase Levant, 1997, *Pharmacol. Rev.*, 49, 231-252). Ejemplos de tal abuso de sustancias incluyen el abuso de alcohol, cocaína, heroína y nicotina. Otras condiciones que se pueden tratar por los compuestos incluyen los trastornos disquinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos y disquinesias tardías; depresión; ansiedad, deterioro cognitivo incluyendo trastornos de la memoria tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos de la conducta alimentaria, disfunción sexual, trastornos del sueño, emesis, trastornos del movimiento, trastornos obsesivo-compulsivos, amnesia, agresión, autismo, vértigo, demencia, trastornos del ritmo circadiano y trastornos de la motilidad gástrica por ejemplo IBS.

En un aspecto adicional la presente invención proporciona por tanto un método para tratar una condición para la cual la modulación (especialmente antagonismo/inhibición) de los receptores de la dopamina (especialmente los receptores D₃ de dopamina) es beneficiosa, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente (esto es, fisiológicamente) aceptables. Tales condiciones en particular incluyen psicosis/condiciones psicóticas tales como la esquizofrenia, y el abuso de sustancias.

La invención proporciona también el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición en un mamífero para la cual la modulación (especialmente antagonismo/inhibición) de los receptores de la dopamina (especialmente los receptores D₃ de dopamina) es beneficiosa.

La invención proporciona también un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una condición en un mamífero para la cual la modulación (especialmente antagonismo/inhibición) de los receptores de la dopamina (especialmente los receptores D₃ de dopamina) es benefi-

ciosa.

Un uso preferido para los antagonistas D₃ según la presente invención es el uso en el tratamiento de psicosis tales como la esquizofrenia o en el tratamiento del abuso de sustancias.

5 Por tanto, un aspecto más de la invención proporciona un método para tratar una condición psicótica (por ejemplo esquizofrenia) o el abuso de sustancias, que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) como se ha definido aquí o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 También se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición psicótica (por ejemplo esquizofrenia) o el abuso de sustancias en un mamífero.

También se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales
15 farmacéuticamente aceptables para uso en el tratamiento de una condición psicótica (por ejemplo esquizofrenia) o abuso de sustancias en un mamífero.

También se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso como una sustancia terapéutica activa en un mamífero, por ejemplo para uso en el tratamiento de cualquiera de las condiciones
20 descritas aquí.

"Tratamiento" incluye profilaxis, cuando ésta es apropiada para la condición o condiciones en cuestión.

Para uso en medicina, los compuestos de la presente invención se administran usualmente como una composición farmacéutica estándar. La presente invención
25 proporciona por tanto en un aspecto adicional una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente (esto es, fisiológicamente) aceptables y un excipiente farmacéuticamente (esto es, fisiológicamente) aceptable. La composición farmacéutica puede ser para uso en el tratamiento de cualquiera de las condiciones descritas aquí.

30 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar por cualquier método conveniente, por ejemplo, por administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa), bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas se adaptan en consecuencia.

Los compuestos de la fórmula (I) y sales farmacéuticamente aceptables que
35 son activos cuando se administran oralmente se pueden formular como líquidos o sólidos, por ejemplo jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y com-

primidos para chupar.

Una formulación líquida generalmente estará compuesta por una suspensión o solución del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un excipiente(s) líquido adecuado, por ejemplo un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un
5 disolvente no acuoso tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación puede contener también un agente de suspensión, agente conservante, aromatizante o colorante.

Una composición en forma de comprimidos se puede preparar usando cualquier excipiente(s) farmacéuticamente adecuado usado rutinariamente para preparar formulaciones sólidas. Ejemplos de tales excipientes incluyen estearato de magnesio,
10 almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

Una composición en forma de una cápsula se puede preparar usando procedimientos de encapsulación rutinarios. Por ejemplo, se pueden preparar pellets que contienen el ingrediente activo usando excipientes estándar y después se llenan en una cápsula de gelatina dura; alternativamente, se puede preparar una dispersión o sus-
15 pensión usando cualquier excipiente(s) farmacéuticamente adecuado, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y después la dispersión o suspensión se llena en una cápsula de gelatina blanda.

Las composiciones parenterales típicas constan de una solución o suspensión del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable en un excipiente acuoso estéril o un
20 aceite parenteralmente aceptable, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente se puede liofilizar la solución y después reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de la administración.

Las composiciones para administración nasal pueden estar convenientemente
25 formuladas como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol comprenden típicamente una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable y usualmente se presentan en cantidades de dosis únicas o multidosas en forma estéril en un recipiente cerrado herméticamente, que puede tener la forma de un cartucho o envase rellenable para
30 uso con un dispositivo atomizador. Alternativamente, el recipiente cerrado herméticamente puede ser un dispositivo para administración unitaria tal como un Inhalador nasal de dosis única o un dispensador de aerosoles provisto de una válvula de medida que se destina a ser desechada una vez que se han agotado los contenidos del recipiente. Cuando la forma farmacéutica comprende un dispensador de aerosoles, con-
35 tendrá un propelente que puede ser un gas a presión tal como aire comprimido o un propelente orgánico tal como un fluoroclorohidrocarbonado. Las formas farmacéuticas

en aerosol también pueden tener la forma de una bomba atomizadora.

Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, comprimidos para chupar y pastillas, en las que el ingrediente activo se formula con un excipiente tal como goma arábiga, goma tragacanto, o gelatina y glicerina.

Las composiciones para administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base convencional de supositorios tal como manteca de cacao.

Las composiciones adecuadas para administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches.

Preferiblemente, la composición está en una forma de dosis unitaria tal como comprimidos, cápsulas o ampollas.

Cada unidad de dosis para administración oral contiene preferiblemente de 1 a 250 mg (y para administración parenteral contiene preferiblemente de 0,1 a 25 mg) de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables calculado como base libre.

Los compuestos farmacéuticamente aceptables de la invención se administrarán normalmente en un régimen de dosificación diaria (para un paciente adulto), por ejemplo de una dosis oral entre 1 mg y 500 mg, preferiblemente entre 10 mg y 400 mg, por ejemplo entre 10 y 250 mg o una dosis intravenosa, subcutánea, o intramuscular entre 0,1 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0,1 mg y 50 mg, por ejemplo entre 1 y 25 mg del compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables calculado como base libre, siendo administrado el compuesto 1 a 4 veces al día. Los compuestos se administrarán adecuadamente durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

Métodos de ensayos biológicos

Experimentos de unión a los receptores de dopamina (por ejemplo, D₂, D₃ y D₄) clonados

La capacidad de los compuestos para unirse selectivamente a los receptores de dopamina D₂/D₃/D₄ humanos se puede demostrar midiendo su unión a receptores clonados. Las constantes de inhibición (K_i) de los compuestos de ensayo para el desplazamiento de la unión de [¹²⁵I]-yodosulpride a los receptores de dopamina D₂/D₃ y de [³H]-YM-09151 a los receptores humanos de dopamina D₄, expresados en células CHO se determinaron como sigue. Se demostró que las líneas celulares estaban libres de contaminantes bacterianos, fúngicos y micoplasmas, y se almacenaron reservas de cada una de ellas congeladas en nitrógeno líquido. Se hicieron crecer los cultivos en

monocapas o en suspensión en medios estándar de cultivo celular. Se recogieron las células por raspado (de las monocapas) o por centrifugación (de los cultivos en suspensión) y se lavaron dos o tres veces por suspensión en solución salina tamponada de fosfato seguido por la acumulación por centrifugación. Los sedimentos celulares se almacenaron congelados a -80°C . Se prepararon membranas celulares crudas por homogenización seguido por centrifugación a alta velocidad, y caracterización de los receptores clonados conseguida por la unión a los radioligandos.

Preparación de las membranas celulares CHO: Se descongelaron suavemente los sedimentos celulares a temperatura ambiente, y se resuspendieron en aproximadamente 20 volúmenes de solución tampón de extracción enfriada en hielo; EDTA 5 mM, solución Trizma 50 mM de cristales definidos ($\text{pH } 7,4@37^{\circ}\text{C}$), MgCl_2 1 mM, KCl 5 mM y NaCl 120 mM. Se homogenizó la suspensión usando un Ultra-Turrax a velocidad máxima durante 15 segundos. Se centrifugó el homogenato a 18.000 r.p.m durante 15 min a 4°C en una centrífuga Sorvall RC5C. Se desprecó el material sobrenadante, y se resuspendió el homogenato en solución tampón de extracción y después se repitió la centrifugación. El sedimento final se resuspendió en solución Trizma 50 mM de cristales definidos ($\text{pH } 7,4@37^{\circ}\text{C}$), y se almacenó en tubos con alícuotas de 1 ml a -80°C ($\text{D2} = 3,0\text{E}+08$ células, $\text{D3} = 7,0\text{E}+07$ células y $\text{D4} = 1,0\text{E}+08$ células). El contenido proteínico se determinó usando un protocolo BCA y albúmina de suero bovino como un estándar (Smith, P. K., *et al.*, Measurement of protein using bicinchoninic acid. Anal. Biochem. 150, 76-85 (1985)).

Experimentos de unión: Se incubaron las membranas celulares con D2/D3 crudo con $[^{125}\text{I}]$ -yodosulpride 0,03 nM (~ 2000 Ci/mmol; Amersham, U. K.) y las membranas celulares con D4 con $[^3\text{H}]$ -YM-091510,8 nM (~ 85 Ci/mmol; NEN, UK) y el compuesto de ensayo en una solución tampón que contiene solución Trizma 50 mM de cristales definidos ($\text{pH } 7,4@37^{\circ}\text{C}$), NaCl 120 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 2 mM, MgCl_2 1 mM, albúmina de suero bovino al 0,3% (p/v). El volumen total fue 0,2 ml y se incubó en un baño de agua a 37°C durante 40 minutos. Después de la incubación, se filtraron las muestras sobre GF/B Unifilters usando un Canberra Packard Filtermate, y se lavaron cuatro veces con solución Trizma 50 mM de cristales definidos ($\text{pH } 7,4@37^{\circ}\text{C}$) enfriado en hielo. Se midió la radioactividad sobre los filtros usando un contador Canberra Packard Topcount Scintillation. La unión no específica se definió con SKF-102161 (YM-09151) 10 μM . Para las curvas de competición, se usaron concentraciones logarítmicas en serie de 10 del fármaco competidor frío (Intervalo de dilución: 10 μM -10 pM). Las curvas de competición se analizaron usando Inflexion, un programa para ajustar una curva interactiva en Excel. Los resultados se expresaron como valores pK_i donde $\text{pK}_i = -$

log 10[Ki].

Los compuestos utilizados como ejemplos tienen valores de pKi dentro del intervalo de 7,5 – 9,5 en el receptor D3 de dopamina. Los compuestos seleccionados especialmente preferidos son como sigue, con valores de pKi entre 8,0 – 9,5. Los resultados de pKi se estima que sólo son seguros en aproximadamente $\pm 0,2-0,3$.

Ejemplos: 1, 5, 8, 13, 14, 22, 51, 61, 63, 67, 70, 72, 74, 91, 93, 95, 96, 99, 100, 126, 130, 131, 133, 135, 137, 138, 143, 146, 168, 169, 173, 176.

Actividad funcional en los receptores de dopamina clonados

La actividad funcional de los compuestos en los receptores D2 humano y D3 humano (esto es, agonismo o antagonismo) se puede determinar usando un Cytosensor Microphysiometer (McConnell HM *et al Science* 1992 257 1906-1912). En los experimentos con Microphysiometer, se sembraron las células (hD2_CHO o hD3_CHO) en insertos Transwell de 12 mm (Costar) a 300000 células/copa en un medio que contiene suero fetal vacuno (FCS). Se incubaron las células durante 6 h a 37 °C en CO₂ al 5 %, antes de cambiar a un medio libre de FCS. Después de 16-18 h más, se cargaron las copas en las cámaras sensoras del Cytosensor Microphysiometer (Molecular Devices) y se perfundieron las cámaras con medio en circulación (medio Eagles modificado con Dulbecco libre de bicarbonato conteniendo glutamina 2 mM y NaCl 44 mM) a un caudal de 100 µl/min. Cada ciclo de bombeo duró 90 s. La bomba estuvo en funcionamiento durante los primeros 60 s y se determinó el grado de acidificación entre 68 y 88 s, usando el programa Cytosoft. Los compuestos de ensayo se diluyeron en un medio en circulación. En los experimentos para determinar la actividad agonista, se expusieron las células (4,5 min para hD2, 7,5 min para hD3) a concentraciones crecientes del agonista potencial a intervalos de media hora. Se usaron siete concentraciones del agonista potencial. Se determinó el pico del grado de acidificación para cada concentración del agonista potencial y se ajustaron las curvas concentración-respuesta usando Robofit [Tilford, N.S., Bowen, W.P. & Baxter, G. S. *Br. J. Pharmacol.* (1995), Vol. 115, 160P]. En los experimentos para determinar la potencia antagonista, se trataron las células a intervalos de 30 min con cinco pulsos de una concentración submáxima de quinpirol (100 nM para las células de hD2, 30 nM para las células de hD3), antes de la exposición a la concentración más baja del antagonista potencial. Al final del siguiente intervalo de 30 min, las células se pulsaron de nuevo con quinpirol (en la presencia continuada del antagonista) antes de la exposición a la siguiente concentración más alta del antagonista. En total, se usaron cinco concentraciones de antagonista en cada experimento. Se determinó el pico del grado de acidificación para cada concentración del agonista y se ajustaron las curvas concentración-respuesta

usando Robofit.

Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos no limitantes:

Descripción 1

5 2,3,4,5-Tetrahidro-1H-3-benzazepina

Se añadió 1,2-fenilendiacetonitrilo (7,5 g, 48 mmol) disuelto en etanol (150 ml) a Ni Raney (2 g) que había sido previamente lavado con etanol (3 x 20 ml). La mezcla se hidrogenó a continuación a 50 °C a una presión de 345 kPa con agitación durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió después a temperatura ambiente y se filtró a
10 través de kiésalgur y se lavó cuidadosamente con etanol (100 ml). El filtrado se evaporó en vacío para dar un aceite marrón que se cromatografió sobre gel de sílice (100 g), eluyendo con metanol al 2-10 % en CH₂Cl₂ para dar el compuesto del epígrafe como un aceite marrón (2,45 g, 35 %).

Espectro de masas (API⁺) Encontrado: 148 (MH⁺). Teórico para C₁₀H₁₃N: 147.

15 Descripción 2

Hidrobromuro de 7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Se dejó agitando a 100 °C durante 4 h 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (10 g) (descrita por M. Kanao *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 1982, 30, 180-188) en ácido bromhídrico acuoso al 48 % (350 ml). La mezcla se enfrió a 20 °C, después se evaporó a sequedad en vacío para dar el compuesto del epígrafe (14,5 g)
20 como un sólido marrón.

Espectro de masas (API⁺): Encontrado 164 (MH⁺). Teórico para C₁₀H₁₃NO: 163.

¹H NMR (DMSO) δ: 2,80 - 3,25 (8H, m), 4,42 (2H, br s), 6,50 - 6,70 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 8 Hz), 8,86 (1H, br s).

25 Descripción 3

3-(*tert*-Butiloxicarbonil)-7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

A una solución de hidrobromuro de 7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (14,5 g) en tetrahidrofurano (100 ml) y agua (70 ml), se añadió trietilamina (8 g), seguida por una solución de dicarbonato de di-*tert*-butilo (14 g) en THF (20 ml). La
30 mezcla resultante se dejó agitando a 20 °C durante 16 h, se sometió a reparto entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). Se lavó la capa acuosa con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron a sequedad en vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice. La elución con acetato
35 de etilo en hexano (10 % - 30 %) dio el compuesto del epígrafe (8 g).

Espectro de masas (API⁺): Encontrado 164 (MH⁺-Boc). Teórico para C₁₅H₂₁NO₃: 263.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 2,75 - 2,87 (4H, m), 3,40 - 3,60 (4H, m), 4,95 (1H, s), 6,50 - 6,62 (2H, m), 6,96 (1H, d, J = 8 Hz).

Descripción 4

3-(*tert*-Butiloxicarbonil)-7-trifluorometilsulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

A una mezcla en agitación de 3-(*tert*-butiloxicarbonil)-7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (7 g) y trietilamina (5,4 ml) en diclorometano seco en atmósfera de argón a -20 °C, se añadió, gota a gota, anhídrido trifluorometanosulfónico (5 ml). Se dejó que la mezcla resultante se calentara lentamente a 20 °C a lo largo de 16 h, después se vertió sobre bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron en vacío para dar un aceite ámbar. Por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano (10 % - 30 %) se obtuvo el compuesto del epígrafe (7 g) como un aceite ámbar.

Espectro de masas (API^+): Encontrado 396 (MH^+). Teórico para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}$: 395.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 2,85 - 2,95 (4H, m), 3,5 - 3,65 (4H, m), 7,00 - 7,05 (2H, m), 7,15 - 7,27 (1H, m).

Descripción 5

3-(*tert*-Butiloxicarbonil)-7-clano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una mezcla de 3-(*tert*-butiloxicarbonil)-7-trifluorometilsulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (4,78 g, 12,1 mmol), clanuro de cinc (1,42 g, 15,6 mmol) y *tetrakis*-trifenilfosfin-paladio (0) (1,4 g, 1,2 mmol, 10 mol %), en dimetilformamida seca (50 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h en atmósfera de argón. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (120 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), después con agua (2 x 50 ml), y después con salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó en vacío para dar un aceite marrón, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20 - 100 % - hexano para dar el compuesto del epígrafe (0,765 g, 23 %) como un aceite marrón.

Espectro de masas (API^+): Encontrado 173 (MH^+ -Boc). Teórico para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: 272.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,47 (9H, s), 2,93 (4H, m), 3,56 (4H, m), 7,21 (1H, d, J = 8 Hz), 7,42 (2H, m).

Descripción 6

7-Clano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una mezcla de 3-(*tert*-butiloxicarbonil)-7-clano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (765 mg, 2,81 mmol) y ácido trifluoroacético (2 ml), en diclorometano (20 ml)

se agitó a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad en vacío y se sometió a reparto entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se alcalinizó usando carbonato de potasio y se extrajo de nuevo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos básicos reunidos se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (212 mg, 44 %).

Espectro de masas (API⁺): Encontrado 173 (MH⁺). Teórico para C₁₁H₁₂N₂: 172.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 2,04 (1H, br s), 2,95 (8H, m), 7,18 (1H, d, J = 8 Hz), 7,38 (2H, m).

Descripción 7

10 3-(*terc*-Butiloxycarbonil)-7-(3-(5-metil)-1,2,4-oxadiazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

A una suspensión de metóxido de sodio (0,6 g, 11 mmol) en metanol anhidro (12 ml) en atmósfera de argón, se añadió hidrocloruro de hidroxilamina (0,76 g, 11 mmol), seguido por 3-(*terc*-butiloxycarbonil)-7-clano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (1,5 g, 5,5 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 16 h, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se evaporó el metanol en vacío y el residuo resultante se sometió a reparto entre diclorometano (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se lavó con más CH₂Cl₂ (100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron y se evaporaron en vacío para dar un sólido (1,8 g), que se mezcló con anhídrido acético (15 ml) y se calentó a 120 °C durante 2 h. El exceso de anhídrido acético se evaporó en vacío y el residuo oleoso resultante se sometió a reparto entre CH₂Cl₂ (250 ml) y solución saturada de bicarbonato de sodio (250 ml). La capa orgánica se lavó con más solución de bicarbonato (200 ml), se secó, y se evaporó para dar un aceite. Por cromatografía de gravedad sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo en hexano se obtuvo el compuesto del epígrafe (3,2 g, 73 %) como un aceite incoloro.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,49 (9H, s), 2,65 (3H, s), 2,96 (4H, m), 3,58 (4H, m), 7,22 (1H, d, J = 8 Hz), 7,80 (2H, m).

Descripción 8

7-(3-(5-Metil)-1,2,4-oxadiazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de 3-(*terc*-butiloxycarbonil)-7-(3-(5-metil)-1,2,4-oxadiazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (1,2 g, 3,6 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml) y ácido trifluoroacético (15 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Se evaporó el disolvente en vacío y el residuo se sometió a reparto entre éter dietílico (50 ml) y agua (50 ml). La capa acuosa se saturó con carbonato de potasio y después se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del epígrafe (0,74 g, 88 %) como un aceite.

tico (12 ml) se calentó a reflujo durante 2 h. Se evaporó el disolvente en vacío y el residuo se sometió a reparto entre éter dietílico (200 ml) y agua (200 ml). Se saturó la capa acuosa con carbonato de potasio, después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del epígrafe (2,4 g, 91 %) como un sólido incoloro.

Espectro de masas (API^+): Encontrado 230 (MH^+). Teórico para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}$: 229.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,86 (1H, br s), 2,47 (3H, s), 3,00 (8H, m), 7,25 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,80-7,90 (2H, m).

Descripción 12

10 3-Acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de anhídrido acético (6,37 g, 0,062 mol) en diclorometano (50 ml) se añadió gota a gota a una solución en agitación de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (8,35 g, 0,057 mol) y trietilamina (8,7 ml) en diclorometano (50 ml) a 0 °C en atmósfera de argón. Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, se añadió agua (80 ml) y se separó la capa orgánica. Se lavó la capa orgánica con ácido clorhídrico 0,5 M (5,0 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (50 ml), agua (50 ml) y después se secó (Na_2SO_4). Por evaporación del disolvente en vacío se obtuvo el compuesto del epígrafe (10,24 g, 95 %) como un aceite amarillo que solidificó en reposo.

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,18 (3H, s), 2,85 - 3,00 (4H, m), 3,55 - 3,60 (2H, m), 3,72 - 3,80 (2H, m), 7,10 - 7,20 (4H, m).

Espectro de masas AP^+ : Encontrado 190 (MH^+). Teórico para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}$: 189.

Descripción 13

3-Acetil-7-clorosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

25 Una solución de 3-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (4,0 g, 0,021 mol) en diclorometano (25 ml) se añadió gota a gota a una solución en agitación de ácido clorosulfónico en diclorometano (25 ml) a -70 °C en atmósfera de argón. Después de calentar a temperatura ambiente, la reacción se agitó durante 18 h antes de ser sofocada en hielo/agua (200 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó en vacío para dar el compuesto del epígrafe (2,74 g, 45 %) como un sólido amarillo pálido.

30 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,21 (3H, s), 3,0 - 3,10 (4H, m), 3,60 - 3,70 (2H, m), 3,74 - 3,80 (2H, m), 7,35 - 7,40 (1H, m), 7,80 - 7,85 (2H, m).

Espectro de masas AP^+ : Encontrado 288 & 290 (MH^+). Teórico para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NSO}_2\text{Cl}$: 287 & 289.

35 Descripción 14

Espectro de masas (API⁺): Encontrado 230 (MH⁺). Teórico para C₁₃H₁₅N₃O: 229.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,80 (1H, br s), 2,65 (3H, s), 2,90 - 3,00 (8H, m), 7,20 (1H, d, J = 8 Hz), 7,75 - 7,85 (2H, m).

Descripción 9

5 7-(3-(*tert*-Butiloxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinil)carboxamida

A una solución de 3-(*tert*-butiloxicarbonil)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (5,44 g, 20 mmol) enfriada en baño de hielo, se añadió carbonato de potasio (0,4 g) en agua (1 ml), seguido por adición gota a gota de peróxido de hidrógeno al 30 % p/p (2,4 ml). La mezcla resultante se agitó a 5 °C durante 5 min y entonces se retiró el baño de hielo. Después de otros 5 min, se añadió agua (100 ml). El precipitado sólido se recogió por filtración y se secó para dar el compuesto del epígrafe (4,35 g, 75 %) como un sólido incoloro.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,48 (9H, s), 2,96 (4H, m), 3,56 (4H, m), 5,60 - 6,30 (2H, br d), 7,19 (1H, d, J = 8 Hz), 7,50 - 7,80 (2H, m).

15 Descripción 10

3-(*tert*-Butiloxicarbonil)-7-(5-(3-metil)-1,2,4-oxadiazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una mezcla de 7-(3-(*tert*-butiloxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinil)-carboxamida (4,29 g, 14,8 mmol) y N,N-dimetil-acetamida-dimetil-acetal (6 ml, 41 mmol) se calentó a 125 °C en atmósfera de argón. Se separó el metanol de la reacción por medio de un condensador de destilación a lo largo de 2 h. La mezcla de reacción se evaporó adicionalmente en vacío para dar un residuo oleoso espeso marrón. A este residuo se añadió, por orden, dioxano (10 ml), hidróxido de sodio 5 M (4 ml), hidrocloreuro de hidroxilamina (1,4 g, 20 mmol) y ácido acético acuoso al 70 % (20 ml). La mezcla reunida se dejó agitando a temperatura ambiente durante 15 min y después a 90 °C durante 1 h. La mezcla se trató con agua (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (100 ml), se secaron y se evaporaron en vacío para dar un aceite. Por cromatografía de gravedad en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo en hexano, se obtuvo el compuesto del epígrafe (3,9 g, 80 %) como un sólido incoloro.

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1,49 (9H, s), 2,47 (3H, s), 2,98 (4H, m), 3,60 (4H, m), 7,27 (1H, d, J = 8 Hz), 7,80 - 7,90 (2H, m).

Descripción 11

7-(5-(3-Metil)-1,2,4-oxadiazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de 3-(*tert*-butiloxicarbonil)-7-(5-(3-metil)-1,2,4-oxadiazolil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (3,8 g, 11,6 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) y ácido trifluoroacé-

3-Acetil-7-metilsulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

A una solución en agitación de sulfito de sodio (1,60 g, 12,6 mmol) e hidrógeno-carbonato de sodio (1,14 g, 13,56 mmol) en agua (25 ml) se añadió 3-acetil-7-clorosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (2,6 g, 9,04 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). La mezcla de reacción se calentó después a 75 °C durante 2 h, se enfrió a 30 °C y se añadió yoduro de metilo (2,8 ml, 45,20 mmol). Después de agitar a 50 °C durante 24 h, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se sometió a reparto entre agua (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separó entonces la capa acuosa y se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x 80 ml). A continuación, se secaron (Na₂SO₄) los extractos orgánicos reunidos y el disolvente se separó en vacío para dar el compuesto del epígrafe (1,77 g, 73 %) como un sólido amarillo pálido.

¹H NMR (CDCl₃): 2,20 (3H, s), 2,99 - 3,05 (4H, m), 3,06 (3H, s), 3,61 - 3,64 (2H, m), 3,73 - 3,77 (2H, m), 7,32 - 7,37 (1H, m), 7,7 - 7,75 (2H, m).

Espectro de masas AP⁺: Encontrado 268 (MH⁺). Teórico para C₁₃H₁₇NSO₃: 267.

15 Descripción 15

7-Metilsulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de 3-acetil-7-metilsulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (1,75 g, 6,55 mmol) en ácido clorhídrico 5 M se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió entonces a temperatura ambiente, se alcalinizó a pH = 12 con carbonato de potasio y se evaporó el disolvente en vacío. El residuo sólido se extrajo después con acetato de etilo (5 x 60 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄). Se evaporó entonces el disolvente en vacío para dar el compuesto del epígrafe (450 mg, 32 %) como un aceite amarillo pálido.

¹H NMR (CDCl₃): 1,88 (1H, br s), 2,95 - 3,13 (6H, m), 3,04 (3H, s), 7,25 - 7,30 (1H, d), 7,65 - 7,72 (2H, m).

Espectro de masas AP⁺: Encontrado 226 (MH⁺). Teórico para C₁₁H₁₅NSO₂: 225.

Descripción 15a

7-Etilsulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Este compuesto fue preparado de manera similar a las Descripciones 14 y 15, usando yoduro de etilo en lugar de yoduro de metilo.

Espectro de masas AP⁺: Encontrado 240 (MH⁺). Teórico para C₁₂H₁₇NSO₂: 239.

Descripción 16

3-Trifluoracetil-7-(5-metil-isoxazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

(a) Se añadió anhídrido trifluoroacético (13,2 ml) a una solución de 7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (14,5 g) y trietilamina (14,2 ml) en diclorometano (300 ml) a 0 °C. Se dejó que se calentara la mezcla de reacción a temperatura am-

blente a lo largo de 1,5 h, después se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (300 ml), se secó la capa orgánica y se evaporó para dar 3-trifluoracetil-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina como un aceite amarillo (20,3 g).

(b) Se calentaron a 80 °C durante 3 h 3-trifluoracetil-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (20,3 g) y aleación de níquel-aluminio (35,5 g) en ácido fórmico acuoso al 75 % (400 ml). Se dejó enfriar la reacción, se filtró y se extrajo el filtrado con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas reunidas con solución saturada de bicarbonato de sodio, se secaron y se evaporaron para dar 3-trifluoracetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-carbaldehído (20,0 g) como un aceite amarillo.

(c) Se agitaron durante la noche 3-trifluoracetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-carbaldehído (20,0 g) e hidrocloreuro de hidroxilamina (6,1 g) en piridina (140 ml) y después se evaporó la reacción en vacío. El residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo y solución de carbonato de sodio al 10 % y las capas orgánicas reunidas se secaron y se evaporaron para dar la oxima de 3-trifluoracetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-carbaldehído (17,2 g) como un sólido amarillo.

(d) A una solución de la oxima de 3-trifluoracetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-carbaldehído (17,2 g) en cloroformo (700 ml) se añadió N-bromosuccinimida (11,8 g), en porciones durante 5 min, y se agitó la mezcla durante 1,5 h. Se añadió 2-cloropropano (30,3 ml) y se enfrió la reacción a - 20 °C. Se añadió trietilamina (25,1 ml) en cloroformo durante 10 min y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 18 h. Se lavó la solución con HCl 2 M, se secó y se evaporó y el residuo se cromatografió sobre gel de sílice, eluyendo en gradiente de 10-20 % de EtOAc en hexano para dar el compuesto del epígrafe (7,1 g) como un aceite amarillo.

Espectro de masas (AP⁺): Encontrado 325 [MH⁺]. Teórico para C₁₈H₁₈N₂O₂F₃: 324.

25 Descripción 17

7-(5-Metil-isoxazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una mezcla de 3-trifluoracetil-7-(5-metil-isoxazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (7,1 g) y K₂CO₃ (12,1 g) en metanol:agua 1:1 (400 ml) se calentó a 50 °C durante 1 h. Se enfrió la mezcla, se vertió sobre agua (500 ml) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas reunidas se secaron y se evaporaron en vacío para dar el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (3,9 g).

Espectro de masas (AP⁺): Encontrado 229 [MH⁺]. Teórico para C₁₄H₁₆N₂O: 228

Descripción 17a

Hidrocloreuro de 7-(5-metil-isoxazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

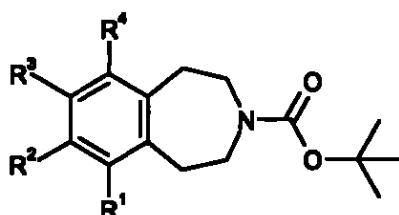
a) Éster *terc*-butilico del ácido 7-(1-hidroxiimino-etil)-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]-azepin-3-carboxílico

reducción del grupo ClSO_2 a grupo HS- (*J. Het. Chem.*, 1988, 35, 141), o por conversión de la correspondiente imidazolona (*Tetrahedron*, 1989, 45, 6375) a la imidazotio-
na, por ejemplo con P_2S_5 o reactivo de Lawesson (*J. Med. Chem.*, 1993, 36, 3371).

Los compuestos de la fórmula (IV), (V) o (VI) se pueden preparar por procedi-
5 mientos análogos a los (a), (b), (c), (d) y (e) descritos antes. Los compuestos Ar^2W^1 , Ar^3W^1 y Ar^3Hal están disponibles comercialmente o se pueden preparar por métodos estándar.

Los compuestos de la fórmula (VII), donde por ejemplo R^1 , R^2 , R^3 o R^4 es un
grupo halógeno, metoxi, acetilo, ciano, ácido carboxílico o carboxamida, son conocidos
10 en la bibliografía (por ejemplo véase M. Kanao *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* 1982, 30, 180-188 para la síntesis de 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina; WO 00/21951; y N.E. Austin *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, 10, 2553-2555) o se pueden preparar por métodos bien conocidos en la técnica. Los compuestos de la fórmula (VIII) están fácilmente disponibles o se pueden preparar por métodos conocidos.
15 Véanse también las Descripciones 1-40 en WO 00/21951 para la síntesis de muchos de tales compuestos, que se pueden variar fácilmente para conseguir la síntesis de otros compuestos relacionados de la fórmula (VII).

La conversión de un compuesto de la fórmula (VII) donde R^2 o R^3 es un grupo
ciano o acetilo en un compuesto de la fórmula (VII) donde R^2 o R^3 es un grupo Ar^2Z ,
20 donde Ar es un anillo oxadiazol o isoxazol y Z es un enlace, se puede efectuar por medio de (i) conversión de (VII) a un compuesto protegido con N-Boc de la fórmula (IX), donde R^1 a R^4 son como se han definido aquí antes, usando métodos estándar; (ii) conversión de R^2 o R^3 de ciano a oxadiazolilo usando métodos conocidos, o conversión de acetilo a isoxazolilo usando métodos conocidos; y (iii) desprotección de un
25 compuesto de la fórmula (IX) hasta un compuesto de la fórmula (VII) usando métodos estándar.



Fórmula (IX)

Algunos compuestos específicos de la fórmula (VII), que se usan como inter-
30 medios en la síntesis de ejemplos específicos de los compuestos de la fórmula (I) descritos aquí, son nuevos en relación con la descripción generalizada del documento WO 00/21951. Por tanto, la presente invención proporciona también un compuesto de la

Se disolvió 7-acetil-3-(*terc*-butiloxicarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (8,9 g, 30,8 mmol) en piridina (30 ml) y se añadió hidrocloreuro de hidroxilamina (2,3 g, 33 mmol) y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se evaporó el disolvente y se añadieron hexano (300 ml) y agua (100 ml) y el precipitado incoloro se
5 filtró y se lavó con hexano (3 x 100 ml). El compuesto se secó en vacío para dar el compuesto del epígrafe (6,23 g, 66 %).

Espectro de masas AP⁺: Encontrado 205 ([M-Boc]⁺). Teórico para C₁₇H₂₄N₂O₃: 304.

b) Éster *terc*-butilico del ácido 7-(5-metil-isoxazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-benzo-[d]azepin-3-carboxílico

Se enfrió a 0 °C el éster *terc*-butilico del ácido 7-(1-hidroxiimino-etil)-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico (2,89 g, 9,5 mmol) en tetrahidrofurano (70 ml) en atmósfera de argón. Se añadió gota a gota butil-litio (7,6 ml, 2,5 M en hexano, 19 mmol) para dar una solución naranja que se agitó durante 1 h. Se añadió gota a gota N-metil-N-metoxi-acetamida (824 mg, 8 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) durante 3
15 min. Se agitó la mezcla durante 1 h y después se vertió sobre agua (27 ml) y ácido sulfúrico concentrado (3 ml). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h y después se enfrió y neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. Se sometió a reparto la mezcla entre diclorometano (200 ml) y agua (100 ml) y se separaron las capas. Se extrajo la porción acuosa con diclorometano (2 x 100 ml) y los extractos orgánicos reunidos se evaporaron. Se trató el residuo con diclorometano (50 ml) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (2,18 g, 10 mmol) y se agitó la mezcla durante 20 min, se lavó con agua (50 ml) y se evaporó. El residuo se trató con piridina (10 ml) e hidrocloreuro de hidroxilamina (0,77 g, 11 mmol) y se agitó la mezcla durante 1 h. Se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) que se lavó con ácido clorhídrico diluido
25 (3 x 50 ml, 0,5 M). Se evaporó el disolvente y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente diclorometano) con lo que se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (447 mg, 61 %).

Espectro de masas AP⁺: Encontrado 229 ([M-Boc]⁺). Teórico para C₁₉H₂₄N₂O₃: 328.

c) Hidrocloreuro de 7-(5-metil-isoxazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

El éster *terc*-butilico del ácido 7-(5-metil-isoxazol-3-il)-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico (1,9 g, 5,8 mmol) se trató con etanol (20 ml) seguido por una solución saturada etanólica de hidrocloreuro (20 ml). Se agitó la mezcla durante 12 h hasta que se observó un precipitado. Se añadió éter dietílico (100 ml) y se filtró el precipitado y se secó en vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro
35 (1,25 g, 81 %).

Espectro de masas AP⁺: Encontrado 229 ([M+H]⁺). Teórico para C₁₄H₁₆N₂O: 228.

^1H NMR (MeOD) δ : 2,47 (3H, s), 3,20 (4H, m), 3,33 (4H, m), 6,55 (1H, s), 7,34 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,68 (1H, s).

Descripción 18

3-(*terc*-Butiloxycarbonil)-7-metanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

5 Una solución de 3-(*terc*-butiloxycarbonil)-7-hidroxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (3,0 g, 0,011 mol), cloruro de metanosulfonilo (1,44 g, 0,013 mol), trietilamina (1,27 g, 0,013 mol) y diclorometano (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se sometió después a reparto entre diclorometano (50 ml) y una solución saturada de hidrógenocarbonato de sodio (50 ml). Se separó la capa
10 orgánica, se lavó con agua (50 ml) y después se secó (Na_2SO_4). Se evaporó después el disolvente en vacío para dar el compuesto del epígrafe (3,85 g, 99 %) como un aceite amarillo pálido.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 2,86 - 2,92 (4H, m), 3,13 (3H, s), 3,53 - 3,56 (4H, m), 7,00 - 7,03 (2H, m), 7,13 - 7,16 (1H, m).

15 Espectro de masas (AP^+): Encontrado 242 $[\text{M}-\text{BOC}]\text{H}^+$. Teórico para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NSO}_3$: 341.

Descripción 19

7-Metanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una solución de 3-(*terc*-butiloxycarbonil)-7-metanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (3,8 g, 0,011 mol), ácido trifluoroacético (3,76 g, 0,033 mol) y diclorometano (50 ml) se calentó a 50 °C durante 5 h. Después se evaporaron los disolventes en vacío y el residuo se sometió a reparto entre agua (200 ml) y acetato de etilo (150 ml). Se separó la capa acuosa y se lavó con acetato de etilo (100 ml) y después se alcalinizó a pH 14 con hidróxido de sodio al 40 %. Se extrajo después la suspensión con acetato de etilo (3 x 150 ml) y las capas orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4).
20 Se evaporaron los disolventes en vacío para dar el compuesto del epígrafe (2,15 g, 80 %) como un aceite incoloro.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 2,88 - 3,00 (8H, m), 3,13 (3H, s), 6,99 - 7,03 (2H, m), 7,12 (1H, d).

Espectro de masas (AP^+): Encontrado 242 (MH) $^+$. Teórico para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NSO}_3$: 241.

Descripción 20

3-(3-Cloropropil)-7-metanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

30 Una mezcla de 7-metanosulfoniloxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (1,75 g, 7,3 mmol), 1-bromo-3-cloropropano (0,80 ml, 8,1 mmol) y trietilamina (3 ml, 21,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) se calentó a reflujo durante 5 h. Se enfrió la mezcla, se evaporó en vacío y el residuo se sometió a reparto entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (100 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron (Na_2SO_4) y
35

(j) 3-(3-Cloropropil)-7-(5-metil-Isoxazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Espectro de masas (API⁺): Encontrado 305 (MH⁺). Teórico para C₁₇H₂₁³⁵ClN₂O: 304.

Preparado a partir del compuesto de la Descripción 17.

Descripción 21

5 3-Acetil-7-(morfolin-4-il)sulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una mezcla de 3-acetil-7-clorosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (4,0 g, 13,9 mmol), morfolina (1,8 ml, 20,8 mmol) y trietilamina (2,14 ml, 15,3 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) se calentó a 60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación, se filtró y el filtrado se evaporó en vacío para dar un sólido amarillo.

10 Por cristalización en diclorometano/*n*-hexano se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido casi blanco (4,4 g, 94 %).

Espectro de masas AP⁺: Encontrado 339 (MH⁺). Teórico para C₁₈H₂₂N₂SO₄: 338.

Descripción 22

7-(Morfolin-4-il)sulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

15 Una solución de 3-acetil-7-(morfolin-4-il)sulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (3,0 g, 8,9 mmol) en ácido clorhídrico 5 M se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió a continuación a temperatura ambiente, se alcalinizó a pH = 12 con carbonato de potasio y se evaporó el disolvente en vacío. Después el residuo sólido se extrajo con acetato de etilo (5 x 100 ml) y los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄). Se evaporó a continuación el disolvente en vacío para dar el compuesto del epígrafe (1,49 g, 57 %) como un aceite amarillo pálido.

Espectro de masas AP⁺: Encontrado 297 (MH⁺). Teórico para C₁₄H₂₀N₂SO₃: 296.

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a las Descripciones 21 y 22:

25 (a) 7-(Pirrolidin-1-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Espectro de masas AP⁺: Encontrado 281 (MH⁺). Teórico para C₁₄H₂₀N₂SO₂: 280.

Preparado usando pirrolidina en lugar de morfolina en la Descripción 21.

(b) Dimetilamida del ácido 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-sulfónico

Espectro de masas AP⁺: Encontrado 255 (MH⁺). Teórico para C₁₂H₁₈N₂SO₂: 254.

30 Preparado usando dimetilamina en lugar de morfolina en la Descripción 21.

Descripción 23

Prop-2-Ilil-amida del ácido 3-(*tert*-butiloxycarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-carboxílico

35 Una mezcla de 3-(*tert*-butiloxycarbonil)-7-ciano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (10 g, 37 mmol) y KOH (4,1 g, 73 mmol) en EtOH (100 ml) y agua (20 ml) se calentó a reflujo durante 24 h. Se dejó enfriar la mezcla y se evaporó en vacío y el resi-

se evaporaron en vacío. Por purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando elución en gradiente de 10 – 70 % de acetato de etilo en hexano se obtuvo el compuesto del epígrafe como un aceite naranja pálido (1,22 g, 53 %).

Espectro de masas (API⁺): Encontrado 318 (MH⁺). Teórico para C₁₄H₂₀³⁵ClNO₃S: 317.

- 5 ¹H NMR δ: 1,85 - 2,05 (2H, m), 2,55 - 2,70 (6H, m), 2,85 - 2,95 (4H, m), 3,12 (3 H, s), 3,60 - 3,66 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,95 - 7,15 (3H, m).

Los siguientes compuestos se prepararon de manera similar a la Descripción 20:

(a) 3-(3-Cloropropil)-7-clano-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

Espectro de masas (API⁺): Encontrado 249 (MH⁺). Teórico para C₁₄H₁₇³⁵ClN₂: 248.

- 10 Preparado a partir del compuesto de la Descripción 6.

(b) 3-(3-Cloropropil)-7-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina.

Espectro de masas (API⁺): Encontrado 306 (MH⁺). Teórico para C₁₆H₂₀³⁵ClN₃O: 305.

Preparado a partir del compuesto de la Descripción 8.

- 15 (c) 3-(3-Cloropropil)-7-metilsulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Espectro de masas (API⁺): Encontrado 302 (MH⁺). Teórico para C₁₄H₂₀³⁵ClNO₂S: 301.

Preparado a partir del compuesto de la Descripción 15.

(d) 3-(3-Cloropropil)-7-(morfolin-4-il)sulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Espectro de masas (API⁺): Encontrado 373 (MH⁺). Teórico para C₁₇H₂₅³⁵ClN₂O₃S: 372.

- 20 Preparado a partir del compuesto de la Descripción 22.

(e) 3-(3-Cloropropil)-7-(5-metil-oxazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Espectro de masas (API⁺): Encontrado 305 (MH⁺). Teórico para C₁₇H₂₁³⁵ClN₂O: 304.

Preparado a partir del compuesto de la Descripción 25.

(f) 3-(3-Cloropropil)-7-etilsulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

- 25 Espectro de masas (API⁺): Encontrado 316 (MH⁺). Teórico para C₁₆H₂₂³⁵ClNO₂S: 315.

Preparado a partir del compuesto de la Descripción 15a.

(g) 3-(3-Cloropropil)-7-(pirrolidin-1-sulfonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Espectro de masas (API⁺): Encontrado 357 (MH⁺). Teórico para C₁₇H₂₅³⁵ClN₂O₂S: 356.

Preparado a partir del compuesto de la Descripción 22(a).

- 30 (h) Dimetilamida del ácido 3-(3-cloropropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-sulfónico

Espectro de masas (API⁺): Encontrado 331 (MH⁺). Teórico para C₁₅H₂₃³⁵ClN₂O₂S: 330.

Preparado a partir del compuesto de la Descripción 22(b).

(i) 3-(3-Cloropropil)-7-pirazin-2-il-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

- 35 Espectro de masas (API⁺): Encontrado 302 (MH⁺). Teórico para C₁₇H₂₀³⁵ClN₃: 301.

Preparado a partir del compuesto de la Descripción 28.

0,5 h. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (3 x 300 ml) y los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (4 x 500 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron en vacío para dar una goma marrón. Por cromatografía sobre gel de sílice con elución en gradiente de 0 – 30 % de acetato de etilo – hexano se obtuvo el compuesto del epígrafe (5,8 g, 79 %) como un sólido incoloro.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,49 (9H, s), 2,58 (3H, s), 2,96 (4H, m), 3,57 (4H, m), 7,21 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,72 (2H, m).

Descripción 27

3-(*terc*-Butiloxycarbonil)-7-(pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

A una solución en agitación de 7-acetil-3-(*terc*-butiloxycarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (12 g, 42 mmol) en dioxano (60 ml) se añadieron dióxido de selenio (4,61 g, 42 mmol) en dioxano (60 ml) y agua (15 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 h, se enfrió y se filtró el residuo sólido. Se evaporó el filtrado en vacío y el residuo se sometió a azeotropía con tolueno para dar una goma naranja que se disolvió en etanol y se añadió gota a gota a una solución en agitación de etilendiamina (3 g, 50 mmol) en etanol a 0 °C. Una vez que se hubo completado la adición, se añadió KOH (2,6 g, 46 mmol) y la reacción se calentó a reflujo durante 3h. La mezcla de reacción se dejó enfriar después y se evaporó en vacío. El residuo se sometió a reparto entre agua y diclorometano y los extractos orgánicos reunidos se secaron y se evaporaron en vacío para dar una goma marrón. Por purificación por cromatografía en gel de sílice (eluyente 20 % de EtOAc:hexano) se obtuvo el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo (3,5 g).

Espectro de masas AP^+ : Encontrado 226 ($[\text{M}-\text{Boc}]^+$). Teórico para $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2$: 325.

Descripción 28

7-(Pirazin-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Preparado a partir de la Descripción 27 por un procedimiento similar al de la Descripción 6.

Espectro de masas AP^+ : Encontrado 226 (MH^+). Teórico para $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3$: 225.

Descripción 29

5-Isoquinolin-1-il-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-ilol

Se añadieron sucesivamente hidroxibenzotriazol (0,078 g), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (0,11 g) y trietilamina a una solución enfriada (0 °C) de 4-metil-3-tiosemicarbazida (0,061 g) y ácido 1-isoquinolin-carboxílico (0,10 g) en dimetilformamida (3 ml). Después de la adición se separó el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después la mezcla de reacción se evaporó a sequedad. Se añadió al residuo solución de hidróxido de sodio

duo se disolvió de nuevo en agua (150 ml). Se acidificó la solución a pH 4 y se filtró el precipitado y se secó. Seguidamente se disolvió el ácido crudo (5 g, 17 mmol) en diclorometano (100 ml), en atmósfera de argón y se añadieron propargilamina (0,77 g, 14 mmol), EDC (2,9 g 15 mmol) y HOBT (200 mg) y la reacción se agitó durante 18 h. Se
5 añadió solución saturada de NaHCO₃ (100 ml) y se separó la capa orgánica. La capa acuosa se extrajo de nuevo con diclorometano y las capas orgánicas reunidas se secaron y se evaporaron en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/acetato de etilo) para dar el compuesto del epígrafe (3,8 g) como un sólido incoloro.

10 Espectro de masas AP⁺: Encontrado 327 ([M-H]⁺). Teórico para C₁₈H₂₄N₂O₃: 328.

Descripción 24

3-(*terc*-Butiloxycarbonil)-7-(5-metil-oxazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una mezcla de prop-2-inil-amida de ácido 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-
15 7-carboxílico (3,8 g) y acetato de mercurio (II) (350 mg) en ácido acético glacial se calentó a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriamiento, se separó el disolvente en vacío y el residuo se sometió a reparto entre EtOAc (200 ml) y solución saturada de NaHCO₃ (100 ml). La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc y las capas orgánicas reunidas se secaron y se evaporaron en vacío. El residuo se purificó usando cromatografía en gel de sílice (elución en gradiente, hexano/EtOAc) para dar el compues-
20 to del epígrafe (2,35 g) como un aceite incoloro. Espectro de masas AP⁺: Encontrado 229 ([M-Boc]⁺). Teórico para C₁₈H₂₄N₂O₃: 328.

Descripción 25

7-(5-Metil-oxazol-2-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

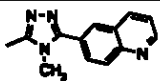
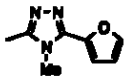
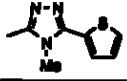
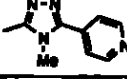
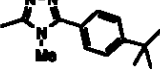
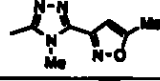
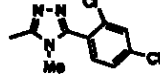
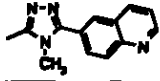
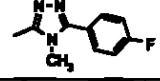
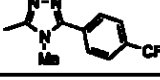
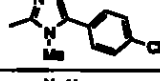
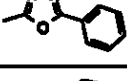
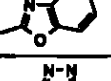
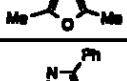
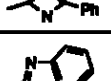
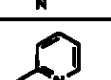
25 Preparado a partir de la Descripción 24 por un procedimiento similar al de la Descripción 6.

Espectro de masas AP⁺: Encontrado 229 (MH⁺). Teórico para C₁₄H₁₈N₂O: 228.

Descripción 26

7-Acetil-3-(*terc*-butiloxycarbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

30 A una solución en agitación de 3-(*terc*-butiloxycarbonil)-7-trifluorometilsulfonil-oxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (10 g, 25,3 mmol) en dimetilformamida anhidra (100 ml) en atmósfera de argón a temperatura ambiente, se añadieron trietilamina (7,05 ml, 50,6 mmol), butil-vinil-éter (16,4 ml, 126,6 mmol), 1,3-bis(difenilfosfino)propano (0,412 g, 1 mmol) y acetato de paladio (0,202 g, 0,9 mmol) secuencialmente. La
35 mezcla resultante se calentó a 85 °C durante 1,5 h y se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió ácido clorhídrico acuoso al 4 % (150 ml) y se continuó la agitación durante

6	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 508 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₅ O ₂ S ₂ : 507.
7	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 463 (MH ⁺). Teórico para C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₄ S ₂ : 462.
8	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 479 (MH ⁺). Teórico para C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₃ S ₃ : 478.
9	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 474 (MH ⁺). Teórico para C ₂₂ H ₂₇ N ₅ O ₃ S ₂ : 473.
10	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 529 (MH ⁺). Teórico para C ₂₇ H ₃₈ N ₄ O ₃ S ₂ : 528.
11	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 478 (MH ⁺). Teórico para C ₂₁ H ₂₇ N ₅ O ₄ S ₂ : 477.
12	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 541 (MH ⁺). Teórico para C ₂₃ H ₂₈ ³⁵ Cl ₂ N ₄ O ₃ S ₂ : 540.
13	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 524 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₅ O ₃ S ₂ : 523.
14	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 491 (MH ⁺). Teórico para C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S ₂ : 490.
15	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 541 (MH ⁺). Teórico para C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₃ S ₂ : 540.
16	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 506 (MH ⁺). Teórico para C ₂₄ H ₂₈ ³⁶ ClN ₃ O ₃ S ₂ : 505.
17	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 460 (MH ⁺). Teórico para C ₂₂ H ₂₈ N ₃ O ₄ S ₂ : 459.
18	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 433 (MH ⁺). Teórico para C ₂₁ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂ : 432.
19	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 397 (MH ⁺). Teórico para C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O ₃ S ₂ : 396.
20	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 396 (MH ⁺). Teórico para C ₁₈ H ₂₈ N ₃ O ₃ S ₂ : 395.
21	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 410 (MH ⁺). Teórico para C ₂₀ H ₂₇ NO ₄ S ₂ : 409.
22	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 534 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₃ S ₂ : 533.
23	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 432 (MH ⁺). Teórico para C ₂₁ H ₂₈ N ₃ O ₃ S ₂ : 431.
24	MeSO ₂ O ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 393 (MH ⁺). Teórico para C ₁₉ H ₂₄ N ₂ O ₃ S ₂ : 392.

(0,5 M, 5 ml) y se agitó la mezcla a 80 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se ajustó el pH a pH 6 usando solución de ácido clorhídrico (2 M) y el precipitado resultante se filtró y se secó en vacío para dar el compuesto del epígrafe (0,11 g, 78 %) como un sólido casi blanco.

- 5
- Espectro de masas AP⁺: Encontrado 243 ([MH]⁺). Teórico para C₁₂H₁₀N₄S: 242.

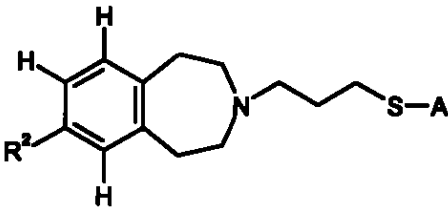
¹H NMR (DMSO) δ: 3,65 (3H, s), 7,78 (1H, t, J = 8 Hz), 7,89 (1H, t, J = 8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 6 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8 Hz), 8,51 (1H, d, J = 8 Hz), 8,71 (1H, d, J = 6 Hz), 14,21(1H, br s).

Ejemplos

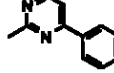
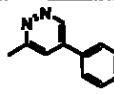
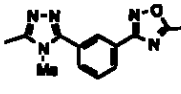
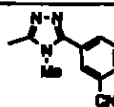
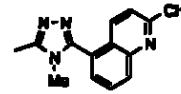
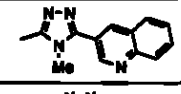
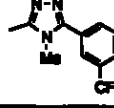
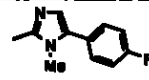
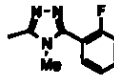
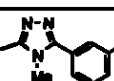
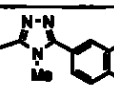
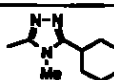
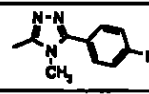
- 10
- Los compuestos de los ejemplos tabulados a continuación fueron preparados todos usando el siguiente método general:

Una mezcla de la cloropropil-benzazepina apropiada procedente de la Descripción 20 (1,57 mmol), el tñol apropiado (1,57 mmol) e hidróxido de litio (1,57 mmol) en DMF anhidra (5 ml) se calentó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción enfriada se sometió a reparto entre agua y acetato de etilo, la capa orgánica se secó (Na₂SO₄) y se evaporó en vacío. Por cromatografía sobre gel de sílice usando elución en gradiente de 30 – 100 % de acetato de etilo en hexano se obtuvieron los compuestos de los epígrafes.

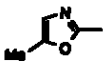
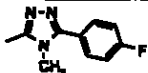
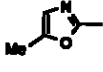
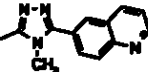
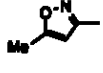
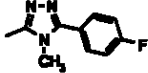
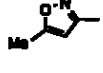
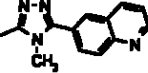
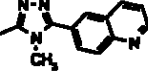
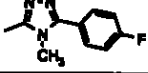
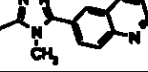
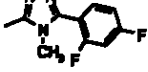
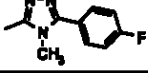
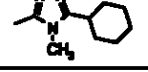
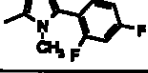
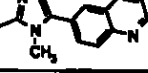
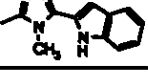
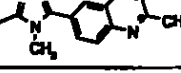
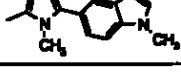
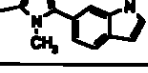
15

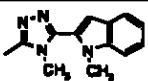
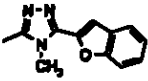
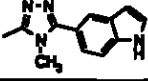
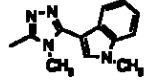
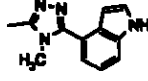
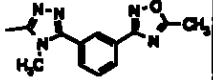
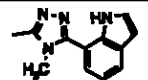
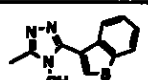
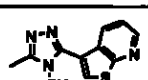
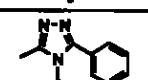
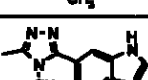
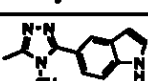
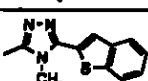
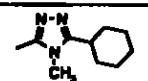
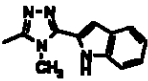
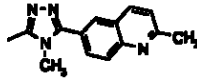
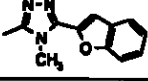
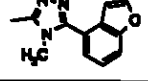


Ejemplo	R ²	A	Datos
1	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 473 (MH ⁺). Teórico para C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₃ S ₂ : 472. ¹ H NMR δ: 1,95-2,10 (2H, m), 2,60 - 2,70 (6H, m), 2,85-2,95 (4H, m), 3,12 (3 H, s), 3,30-3,34 (2H, t, J= 7,2 Hz), 3,60 (3H, s), 6,95 - 7,05 (2H, m), 7,05 - 7,15 (1H, m), 7,45 - 7,55 (3 H, m), 7,60-7,70 (2H, m).
2	NC-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 404 (MH ⁺). Teórico para C ₂₃ H ₂₈ N ₅ S: 403.
3			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 481 (MH ⁺). Teórico para C ₂₆ H ₂₈ N ₆ OS: 460.
4	MeSO ₂ -		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 457 (MH ⁺). Teórico para C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ S ₂ : 456.
5	MeSO ₂ -		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 518 (MH ⁺). Teórico para C ₂₉ H ₃₁ N ₃ O ₂ S ₂ : 517.

25	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 394 (MH ⁺). Teórico para C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S ₂ : 393.
26	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 443 (MH ⁺). Teórico para C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₃ S ₂ : 442.
27	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 462 (MH ⁺). Teórico para C ₁₉ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₃ S ₂ : 461.
28	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 470 (MH ⁺). Teórico para C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ S ₂ : 469.
29	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 470 (MH ⁺). Teórico para C ₂₄ H ₂₇ N ₃ O ₃ S ₂ : 469.
30	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 555 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₆ O ₄ S ₂ : 554.
31	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 498 (MH ⁺). Teórico para C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₃ S ₂ : 497.
32	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 538 (MH ⁺). Teórico para C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₃ S ₂ : 537.
33	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 524 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₅ O ₃ S ₂ : 523.
34	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 541 (MH ⁺). Teórico para C ₂₄ H ₂₇ F ₃ N ₄ O ₃ S ₂ : 540.
35	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 490 (MH ⁺). Teórico para C ₂₄ H ₂₈ FN ₃ O ₃ S ₂ : 489.
36	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 548 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₃ S ₂ : 547.
37	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 491 (MH ⁺). Teórico para C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S ₂ : 490.
38	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 491 (MH ⁺). Teórico para C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S ₂ : 490.
39	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 509 (MH ⁺). Teórico para C ₂₃ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₃ S ₂ : 508.
40	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 479 (MH ⁺). Teórico para C ₂₃ H ₃₄ N ₄ O ₃ S ₂ : 478.
41	MeSO ₂ -		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 475 (MH ⁺). Teórico para C ₂₃ H ₂₇ FN ₄ O ₂ S ₂ : 474.

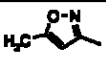
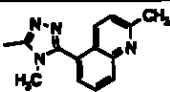
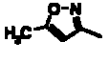
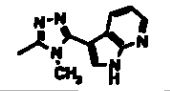
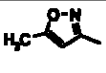
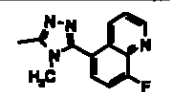
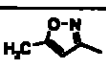
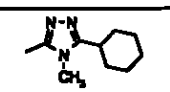
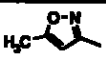
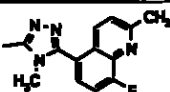
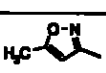
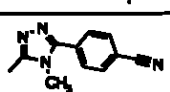
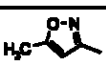
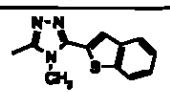
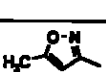
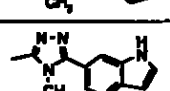
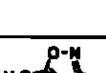
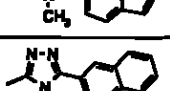
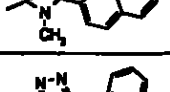
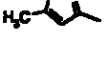
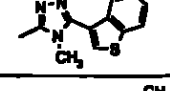
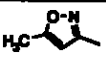
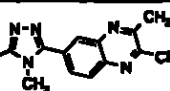
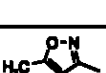
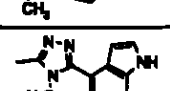
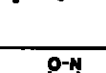
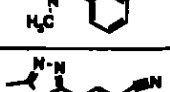
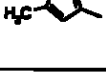
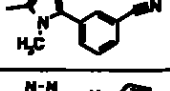
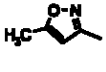
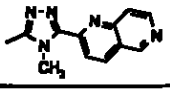
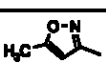
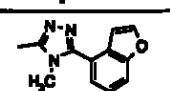
42	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 459 (MH ⁺). Teórico para C ₂₃ H ₂₈ N ₂ O ₂ S ₃ : 458.
43	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 501 (MH ⁺). Teórico para C ₂₅ H ₂₈ FN ₄ O ₂ S ₂ : 500.
44	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 489 (MH ⁺). Teórico para C ₂₄ H ₂₈ FN ₄ O ₂ S ₂ : 488.
45	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 522 (MH ⁺). Teórico para C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ : 521.
46	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 470 (MH ⁺). Teórico para C ₂₅ H ₃₁ N ₃ O ₂ S ₂ : 469.
47			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 530 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₂ FN ₅ O ₂ S ₂ : 529.
48			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 563 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₄ N ₆ O ₂ S ₂ : 562.
49			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 573 (MH ⁺). Teórico para C ₃₂ H ₃₈ N ₄ O ₂ S ₂ : 572.
50			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 546 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₂ FN ₅ O ₃ S ₂ : 545.
51			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 579 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₄ N ₆ O ₃ S ₂ : 578.
52			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 475 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₇ FN ₅ S: 474.
53			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 508 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₇ S: 507.
54	Me ₂ NSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 504 (MH ⁺). Teórico para C ₂₄ H ₃₀ FN ₅ O ₂ S ₂ : 503.
55	Me ₂ NSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 537 (MH ⁺). Teórico para C ₂₇ H ₃₂ N ₆ O ₂ S ₂ : 536.
56	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 508 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₅ O ₂ S ₂ : 507.
57	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 553 (MH ⁺). Teórico para C ₂₇ H ₃₂ N ₆ O ₃ S ₂ : 552.
58	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 536 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₂ S ₂ : 535.
59	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 515 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₁ FN ₄ O ₂ S ₂ : 514.

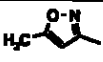
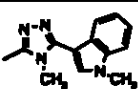
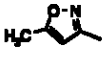
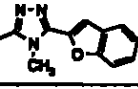
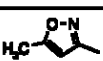
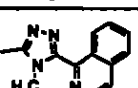
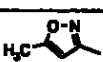
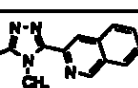
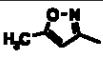
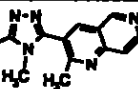
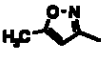
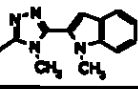
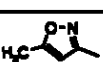
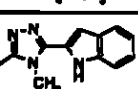
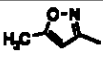
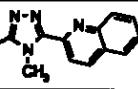
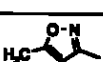
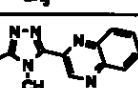
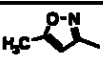
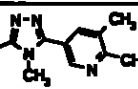
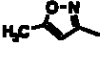
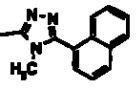
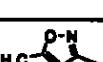
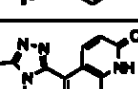
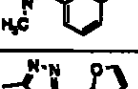
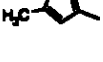
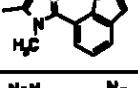
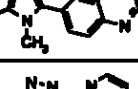
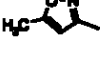
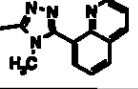
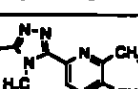
60			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 478 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ FN ₅ OS: 477.
61			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 511 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₅ OS: 510.
62			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 478 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ FN ₅ OS: 477.
63			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 511 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₅ OS: 510.
64			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 577 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₈ N ₅ O ₂ S ₂ : 576.
65			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 544 (MH ⁺). Teórico para C ₂₇ H ₃₄ FN ₅ O ₂ S ₂ : 543.
66	PhSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 570 (MH ⁺). Teórico para C ₃₁ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ : 569.
67	PhSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 555 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₂ S ₂ : 554.
68	PhSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 537 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ FN ₄ O ₂ S ₂ : 536.
69			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 534 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₅ O ₃ S ₂ : 533.
70			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 564 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₁ F ₂ N ₅ O ₃ S ₂ : 563.
71			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 578 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₈ N ₅ O ₃ S ₂ : 577.
72	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 496 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₅ O ₂ S ₂ : 495.
73	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 522 (MH ⁺). Teórico para C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ : 521.
74	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 510 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ : 509.
75	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 496 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₅ O ₂ S ₂ : 495.
76	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 501 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ FN ₄ O ₂ S ₂ : 500.
77	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 507 (MH ⁺). Teórico para C ₂₇ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₂ : 506.
78	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 513 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂ S ₃ : 512.

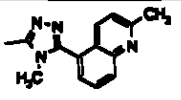
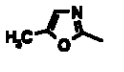
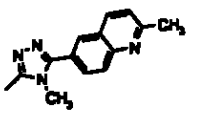
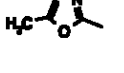
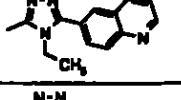
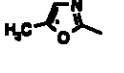
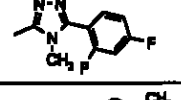
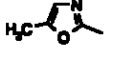
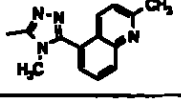
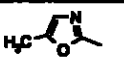
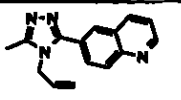
79	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 510 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ : 509.
80	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 497 (MH ⁺). Teórico para C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₃ S ₂ : 496.
81	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 496 (MH ⁺). Teórico para C ₂₅ H ₂₈ N ₅ O ₂ S ₂ : 495.
82	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 510 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ : 509.
83	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 496 (MH ⁺). Teórico para C ₂₆ H ₂₈ N ₅ O ₂ S ₂ : 495.
84	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 539 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₆ O ₃ S ₂ : 538.
85	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 496 (MH ⁺). Teórico para C ₂₅ H ₂₈ N ₅ O ₂ S ₂ : 495.
86	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 513 (MH ⁺). Teórico para C ₂₆ H ₂₈ N ₄ O ₂ S ₂ : 512.
87	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 514 (MH ⁺). Teórico para C ₂₄ H ₂₇ N ₅ O ₂ S ₂ : 513.
88	MeSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 471 (MH ⁺). Teórico para C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₂ : 470.
89	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 510 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ : 509.
90	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 510 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ : 509.
91	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 527 (MH ⁺). Teórico para C ₂₆ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₂ : 526.
92	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 477 (MH ⁺). Teórico para C ₂₄ H ₃₈ N ₄ O ₂ S ₂ : 476.
93	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 510 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ : 509.
94	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 536 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₃ N ₆ O ₂ S ₂ : 535.
95	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 511 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₃ S ₂ : 510.
96	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 511 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₃ S ₂ : 510.

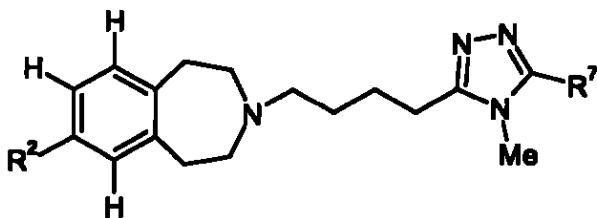
97	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 521 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₂ S ₂ : 520.
98	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 457 (MH ⁺). Teórico para C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₂ S ₂ : 456.
99	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 524 (MH ⁺). Teórico para C ₂₇ H ₃₃ N ₆ O ₂ S ₂ : 523.
100	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 511 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₃ S ₂ : 510.
101	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 488 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ FN ₃ O ₂ S ₂ : 487.
102	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 510 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ : 509.
103	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 507 (MH ⁺). Teórico para C ₂₄ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₂ S ₂ : 506.
104	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 470 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₂ S ₂ : 469.
105	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 552 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₃ N ₅ O ₃ S ₂ : 551.
106	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 527 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₄ O ₂ S ₃ : 526.
107	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 510 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ : 509.
108	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 549 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₂ N ₆ O ₂ S ₂ : 548.
109	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 510 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ : 509.
110	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 496 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₅ O ₂ S ₂ : 495.
111	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 524 (MH ⁺). Teórico para C ₂₇ H ₃₃ N ₅ O ₂ S ₂ : 523.
112	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 522 (MH ⁺). Teórico para C ₂₇ H ₃₁ N ₅ O ₂ S ₂ : 521.
113	EtSO ₂ ⁻		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 488 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ FN ₃ O ₂ S ₂ : 487.
114			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 558 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₈ FN ₅ O ₂ S ₂ : 557.

115			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 591 (MH ⁺). Teórico para C ₃₁ H ₃₀ N ₆ O ₂ S ₂ : 590.
116			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 574 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₁ N ₆ O ₃ S ₂ : 573.
117			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 527 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₇ FN ₄ O ₃ S ₂ : 526.
118			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 545 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ F ₂ N ₄ O ₃ S ₂ : 544.
119			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 560 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₅ O ₃ S ₂ : 559.
120	MeSO ₂ O-		Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 524 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₅ O ₃ S ₂ : 523.
121			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 527 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₄ N ₆ OS: 526.
122			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 541 (MH ⁺). Teórico para C ₃₁ H ₃₈ N ₆ OS: 540.
123			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 529 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₈ N ₆ OS: 528.
124			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 501 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₂ N ₆ OS: 500.
125			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 478 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ FN ₆ OS: 477.
126			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 511 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₆ OS: 510.
127			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 525 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS: 524.
128			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 525 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS: 524.
129			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 496 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₇ F ₂ N ₆ OS: 495.
130			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 525 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS: 524.
131			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 496 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₇ F ₂ N ₆ OS: 495.
132			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 499 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₆ OS: 498.

133			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 525 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₂ N ₈ OS: 524.
134			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 500 (MH ⁺). Teórico para C ₂₇ H ₂₈ N ₇ OS: 499.
135			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 529 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ FN ₈ OS: 528.
136			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 486 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₅ N ₈ OS: 485.
137			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 543 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₁ FN ₈ OS: 542.
138			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 485 (MH ⁺). Teórico para C ₂₇ H ₂₈ N ₈ OS: 484.
139			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 516 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₈ OS ₂ : 515.
140			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 499 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₈ OS: 498.
141			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 510 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₁ N ₈ OS: 509.
142			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 516 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₈ OS ₂ : 515.
143			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 540 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₃ N ₇ OS: 539.
144			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 499 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₈ OS: 498.
145			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 485 (MH ⁺). Teórico para C ₂₇ H ₂₈ N ₈ OS: 484.
146			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 512 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₇ OS: 511.
147			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 500 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₅ O ₂ S: 499.
148			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 510 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₁ N ₈ OS: 509.
149			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 559 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₁ ³⁵ ClN ₈ OS: 558.

150			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 513 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₂ N ₆ OS: 512.
151			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 500 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₂ S: 499.
152			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 511 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₆ OS: 510.
153			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 511 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₆ OS: 510.
154			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 526 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₁ N ₇ OS: 525.
155			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 513 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₂ N ₆ OS: 512.
156			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 499 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₆ OS: 498.
157			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 511 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₆ OS: 510.
158			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 512 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₇ OS: 511.
159			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 489 (MH ⁺). Teórico para C ₂₇ H ₃₂ N ₆ OS: 488.
160			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 510 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₁ N ₆ OS: 509.
161			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 527 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₆ O ₂ S: 526.
162			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 500 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₆ O ₂ S: 499.
163			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 512 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₈ N ₇ OS: 511.
164			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 511 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₃₀ N ₆ OS: 510.
165			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 489 (MH ⁺). Teórico para C ₂₇ H ₃₂ N ₆ OS: 488.
166			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 544 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₁ N ₇ S: 521.

167			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 544 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₁ N ₇ S: 521.
168			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 525 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS: 524.
169			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 525 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS: 524.
170			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 496 (MH ⁺). Teórico para C ₂₈ H ₂₇ F ₂ N ₆ OS: 495.
171			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 525 (MH ⁺). Teórico para C ₃₀ H ₃₂ N ₆ OS: 524.
172			Espectro de masas (AP ⁺): Encontrado 537 (MH ⁺). Teórico para C ₃₁ H ₃₂ N ₆ OS: 536.



Ejemplo 173

7-(5-Metil-isoxazol-3-Il)-3-{4-[4-metil-5-(2-metil-quinolin-6-Il)-4H-[1,2,4]triazol-3-Il]-butil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

a) Éster metílico del ácido 4-[1,3]dioxan-2-Il-butírico

Se calentaron 5,5-dimetoxivalerato de metilo (20,0 g, 0,114 mol), propano-1,3-diol (13 g, 0,17 mol) y ácido para-toluenosulfónico (2,17 g, 0,014 mol) en condiciones de Dean-Stark en tolueno (100 ml) durante 4 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con éter dietílico (100 ml) y después se neutralizó con bicarbonato de sodio sólido. Se filtró el sólido y se evaporó el filtrado para dar un aceite amarillo pálido (22,3 g). A continuación se purificó una porción de 10 g de éste por cromatografía en gel de sílice (eluyente 30 % de EtOAc:hexano) con lo que se obtuvo el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (6,82 g).

b) Ácido 4-[1,3]dioxan-2-Il-butírico

Se añadió éster metílico del ácido 4-[1,3]dioxan-2-Il-butírico (6,8 g, 0,036 mol) a una solución en agitación de hidróxido de sodio (1,87 g, 0,047 mol) en agua (30 ml) y metanol (30 ml). Se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente y después se evaporó el disolvente. El residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo (100 ml) y

agua (100 ml) y se enfrió a 0 °C. Se acidificó la mezcla con ácido clorhídrico (1 M) a pH 2 y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo frío (100 ml) y las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (100 ml) y después se secaron (Na₂SO₄). Se evaporaron los disolventes y el sólido crudo (5,56 g) se utilizó en la siguiente etapa.

c) 4-[1,3]Dioxan-2-il-N-metil-butiramida

Al ácido 4-[1,3]dioxan-2-il-butírico (2,55 g, 0,015 mol) en diclorometano (200 ml) se añadieron metilamina (2 M en THF, 8,1 ml, 0,016 mol), hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,09 g, 0,016 mol) e hidroxibenzotriazol (2,16 g, 0,016 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La capa orgánica se lavó con solución saturada bicarbonato de sodio (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 50 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secaron (Na₂SO₄) y se evaporaron para dar un aceite incoloro (3,2 g).

Espectro de masas AP⁺: Encontrado 188 ([MH]⁺). Teórico para C₉H₁₇NO₃: 187.

d) N'-(4-[1,3]Dioxan-2-il-1-metiliminobutil)-hidrazida del ácido 2-metil-quinolin-6-carboxílico

Se enfrió 4-[1,3]dioxan-2-il-N-metil-butiramida (1 g, 5,35 mmol) a -78 °C en diclorometano seco (10 ml) en atmósfera de argón y se añadió gota a gota oxiclورو de fósforo (0,65 ml, 7 mmol). Se calentó la mezcla a temperatura ambiente para dar una solución ámbar que se volvió a enfriar a 0 °C. Esta solución se añadió gota a gota a una suspensión de hidrazida de ácido 2-metil-quinolin-6-carboxílico (1 g, 5 mmol) en cloroformo (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se vertió la mezcla sobre agua (300 ml), se alcalinizó con solución de hidróxido de sodio (5 M) y se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml). Las porciones orgánicas reunidas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado como un aceite marrón (1,28 g, 83 %).

Espectro de masas AP⁺: Encontrado 369 ([M-H]). Teórico para C₂₀H₂₈N₄O₃: 370.

e) 6-[5-(3-[1,3]Dioxan-2-il-propil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metilquinolina

Se calentó N'-(4-[1,3]dioxan-2-il-1-metilmino-butil)hidrazida de ácido 2-metil-quinolin-6-carboxílico (1,28 g, 3,4 mmol) en acetato de etilo (20 ml) durante 4 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (eluyente 20 % de MeOH:EtOAc) con lo que se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido marrón (109 mg, 10 %).

Espectro de masas AP⁺: Encontrado 353 ([MH]⁺). Teórico para C₂₀H₂₄N₄O₂: 352

f) 4-[4-Metil-5-(2-metil-quinolin-6-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-butiraldehído

Se calentó 6-[5-(3-[1,3]dioxan-2-il-propil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-2-metil-

quinolina (109 mg, 0,31 mmol) en agua (20 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) a 100 °C durante 3 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se alcalinizó con bicarbonato de sodio sólido y se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las porciones orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado como un sólido casi blanco (76 mg, 84 %).

Espectro de masas AP^+ : Encontrado 295 ($[\text{MH}]^+$). Teórico para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$: 294.

g) 7-(5-Metil-isoxazol-3-il)-3-{4-[4-metil-5-(2-metil-quinolin-6-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-butil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Se agitaron a temperatura ambiente 4-[4-metil-5-(2-metil-quinolin-6-il)-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-butiraldehído (76 mg, 0,25 mmol) y 7-(5-metil-isoxazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (55 mg, 0,24 mmol) en diclorometano (5 ml) durante 30 min. Se añadió después triacetoxiborohidruro de sodio (55 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó durante el fin de semana. Se diluyó la mezcla con diclorometano (50 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml). La capa acuosa se extrajo con más diclorometano (50 ml) y las porciones orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto deseado como un sólido casi blanco (26 mg).

Espectro de masas AP^+ : Encontrado 507 ($[\text{MH}]^+$). Teórico para $\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}$: 506.

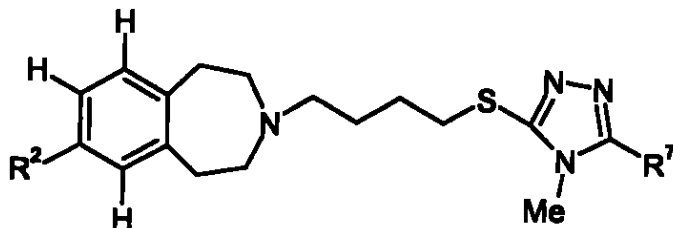
^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,72 (2H, m), 1,93 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,57 (3H, t, $J = 7$ Hz), 2,66 (4H, m), 2,79 (3H, s), 2,91 (6H, m), 3,64 (3H, s), 6,26 (1H, s), 7,16 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,37 (1H, d, $J = 9$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 2, 8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,89 (1H, dd, $J = 2, 9$ Hz), 8,11 (3H, m).

El siguiente compuesto se preparó de una manera similar al ejemplo 173:

Ejemplo 174

3-{4-[5-(4-Fluoro-fenil)-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il]-butil}-7-(5-metil-isoxazol-3-il)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Espectro de masas (API^+): Encontrado 460 (MH^+). Teórico para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{OF}$: 459



Ejemplo 175

7-Etanosulfonil-3-{4-[4-metil-5-quinolin-6-il-4H-[1,2,4]triazol-3-il]sulfanil]butil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

a) 6-{5-[3-(5,5-Dimetil-[1,3]dioxan-2-il)-propilsulfanil]-4-metil-4H-[1,2,4]triazol-3-il}-

quinolina

Se calentaron 4-metil-5-quinolin-6-il-4H-[1,2,4]triazol-3-tiol (0,5 g, 2,07 mmol), 2-(3-bromopropil)-5,5-dimetil-[1,3]dioxano (0,49 g, 2,07 mmol) e hidróxido de litio (50 mg) en dimetilformamida a 100 °C durante 3 h. Se enfrió la mezcla y se sometió a reparto entre agua (80 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo de nuevo con acetato de etilo (100 ml). Las porciones orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (100 ml) y después se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite incoloro. Por purificación por cromatografía en gel de sílice (eluyente EtOAc – 10 % de MeOH:EtOAc) se obtuvo el compuesto del epígrafe como un sólido incoloro (0,53 g, 65 %).

Espectro de masas AP^+ : Encontrado 399 ($[\text{MH}]^+$). Teórico para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{SO}_2$: 398.

b) 4-(4-Metil-5-quinolin-6-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-butiraldehído

Se calentó 6-{5-[3-(5,5-dimetil-[1,3]dioxan-2-il)-propilsulfanil]-4-metil-4H-[1,2,4]-triazol-3-il}-quinolina (0,51 g, 1,28 mmol) en agua (30 ml) y ácido sulfúrico (1,92 mmol) a 100 °C durante 3 h. Se enfrió la mezcla y se alcalinizó con carbonato de sodio. La mezcla acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml) y las porciones orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron para dar el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (0,38 g, 95 %).

Espectro de masas AP^+ : Encontrado 313 ($[\text{MH}]^+$). Teórico para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{SO}$: 312.

c) 7-Etanosulfonil-3-[4-(4-metil-5-quinolin-6-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)butil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Se agitaron a temperatura ambiente 4-(4-metil-5-quinolin-6-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-butiraldehído (0,1 g, 0,32 mmol) y 7-etanosulfonil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (0,11 g, 0,45 mmol) en diclorometano (4 ml) durante 20 min. A continuación se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (71 mg, 0,34 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche. Se diluyó la mezcla con diclorometano (50 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano adicional (50 ml) y las porciones orgánicas reunidas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se evaporaron para dar un aceite amarillo. Por purificación por cromatografía en gel de sílice (eluyente 10 % de MeOH:EtOAc) se obtuvo el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro (35 mg, 21 %).

Espectro de masas AP^+ : Encontrado 536 ($[\text{MH}]^+$). Teórico para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{S}_2\text{O}_2$: 535.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 1,28 (3H, t, $J = 7$ Hz), 1,71 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7$ Hz), 2,65 (4H, m), 2,99 (4H, m), 3,10 (2H, t, 7 Hz), 3,37 (2H, t, $J = 7$ Hz), 3,69 (3H, s), 7,26 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,50 (1H, m), 7,61 (1H, s), 7,64 (1H, d, $J = 8$ Hz), 7,97 (1H, d, $J = 8$ Hz), 8,16 (1H, s), 8,24 (2H, d, $J = 9$ Hz), 9,00 (1H, m).

Los siguientes compuestos se prepararon de una manera similar a la Descripción 175:

Ejemplo 176

7-(5-Metil-isoxazol-3-il)-3-[4-(4-metil-5-quinolin-6-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-butil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

- 5 **Espectro de masas AP⁺: Encontrado 525 ([MH]⁺). Teórico para C₃₀H₃₂N₆SO: 524.**

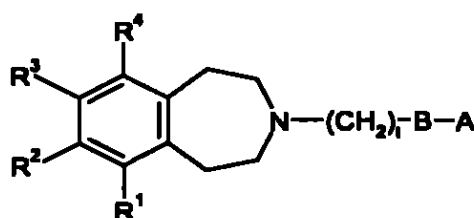
Ejemplo 177

7-(3-Metil-isoxazol-5-il)-3-[4-(4-metil-5-quinolin-6-il-4H-[1,2,4]triazol-3-ilsulfanil)-butil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina

Espectro de masas AP⁺: Encontrado 525 ([MH]⁺). Teórico para C₃₀H₃₂N₆SO: 524.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I):



Fórmula (I)

5 donde:

R^2 y R^3 representan independientemente:

un átomo de hidrógeno o de halógeno; un grupo hidroxil, clano, nitro, oxima, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , aril-alcoxi C_{1-4} , alquil C_{1-4} -tio, alcoxi C_{1-4} -alquilo C_{1-4} , cicloalquil C_{3-6} -alcoxi C_{1-4} , alcanollo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} -carbonilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, alquil C_{1-4} -sulfoniloxi, alquil C_{1-4} -sulfonil-alquilo C_{1-4} , arilsulfonilo, arilsulfoniloxi, arilsulfonil-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -sulfonamido, alquil C_{1-4} -amido, alquil C_{1-4} -sulfonamido-alquilo C_{1-4} , alquil C_{1-4} -amido-alquilo C_{1-4} , arilsulfonamido, arilcarboxamido, arilsulfonamido-alquilo C_{1-4} , arilcarboxamido-alquilo C_{1-4} , aroilo, aroil-alquilo C_{1-4} , o aril-alcanoilo C_{1-4} ;

10 un grupo $R^5OCO(CH_2)_p$, $R^5CON(R^6)(CH_2)_p$, $R^5R^6NCO(CH_2)_p$ o $R^5R^6NSO_2(CH_2)_p$, en el que p representa cero o un número entero de 1 a 4, y cada uno de R^5 y R^6 representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-4} , o R^5CONR^6 o R^5R^6N juntos forman un grupo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente un átomo adicional de O, N o S en el azaciclo y que tiene 3-8 átomos de carbono; o

20 un grupo Ar^3-Z , en el que Ar^3 representa un anillo fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido y Z representa un enlace, O, S, SO_2 o CH_2 ;

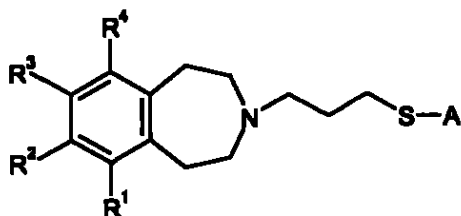
R^1 y R^4 representan independientemente H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_1 , OH, CN, o NO_2 ;

25 B representa un átomo de azufre o un grupo $-CH_2-$; y

A representa un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o un sistema de anillos heterocíclicos bicíclicos opcionalmente sustituidos en el cual al menos el anillo unido al grupo B de la fórmula (I) es aromático;

o una de sus sales.

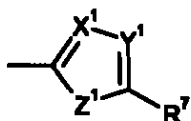
30 2. Un compuesto de la fórmula (IA) o una de sus sales:



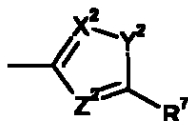
Fórmula (IA)

donde R^1 a R^4 y A son como se han definido en la reivindicación 1.

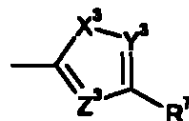
3. Un compuesto o sal según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, donde A se selecciona de uno de los grupos (i), (ii) o (iii):



(i)



(ii)



(iii)

donde:

X^1 y X^2 son independientemente N o CR^8 , y X^3 es NR^8 , O o S;

Y^1 e Y^3 son independientemente N o CR^9 , e Y^2 es NR^9 , O o S;

10 Z^1 es NR^{10} , O o S, y Z^2 y Z^3 son independientemente N o CR^{10} ;

y donde:

R^7 es H, un átomo de halógeno, OH, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilen C_{1-4} -dioxi, alcanilo C_{1-4} , o alquil C_{1-4} -sulfonilo, un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo de la fórmula (a), (b), (c) o (d):



(a)



(b)



(c)



(d)

15 en las cuales:

Ar representa un anillo fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido; o un sistema de anillos bicíclicos opcionalmente sustituidos,

20 Ar^1 y Ar^2 representa cada uno independientemente un anillo fenilo opcionalmente sustituido o un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, e Y representa un enlace, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-CH_2-$, o $-(CH_2)_mY^A(CH_2)_n-$, donde Y^A representa O, S, SO_2 , o CO y m y n representan cada uno cero o 1 de tal forma que la suma de m+n es cero o 1,

25 r y s representan independientemente un número entero de cero a 3 de tal forma que la suma de r y s es igual a un número entero de 1 a 4, y V representa un enlace, O o S; y

R^8 es H, un átomo de halógeno, OH, ciano, nitro, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilen C_{1-4} -

dioxi, alcanolio C₁₋₄, o alquil C₁₋₄-sulfonilo, un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o un grupo de la fórmula (a), (b), (c) o (d) como se define aquí, con la condición de que R⁹ no es un átomo de halógeno, OH, clano, nitro, alcoxi C₁₋₄, o alquilen C₁₋₄-dioxi cuando R⁹ está ligado a N;

- 5 o R⁹ junto con R⁷ y los átomos intermedios del anillo heterocíclico de 5 miembros ilustrado en los grupos (I), (II) o (III) forman parte de un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido;

y donde:

- 10 R⁸ es H, OH o alquilo C₁₋₂, con la condición de que R⁸ es H o alquilo C₁₋₂ cuando R⁸ está ligado a N;

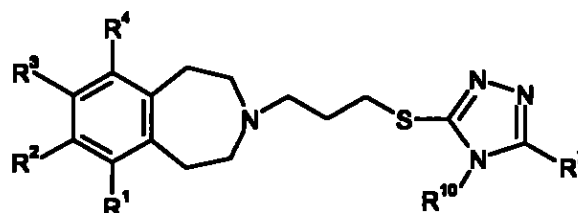
- 15 R¹⁰ es H, OH, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxil, alcoxi C₁₋₂-alquilo C₁₋₄, fenil-alquilo C₁₋₄, un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros, o fenilo; donde en el fenilo, fenil-alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo, el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos fluoro o alquilo C₁; y con la condición de que R¹⁰ no es OH cuando R¹⁰ está ligado a N.

4. Un compuesto o sal según la reivindicación 3, donde en los grupos (I), (II) o (III) uno o ambos de X¹/X²/X³ e Y¹/Y²/Y³ son o contienen un heteroátomo en el anillo.

5. Un compuesto o sal según las reivindicaciones 3 o 4, donde:

- 20 X¹ y X² son independientemente N o CR⁸, y X³ es NR⁸;
Y¹ e Y³ son independientemente N o CR⁸, e Y² es NR⁸; y
Z¹ es NR¹⁰, y Z² y Z³ son independientemente N.

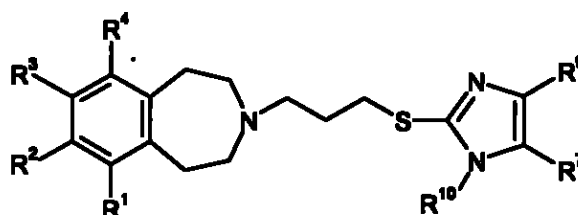
6. Un compuesto de la fórmula (IB) o una de sus sales:



Fórmula (IB)

- 25 donde R¹ a R⁴ son como se han definido en la reivindicación 1 y R⁷ y R¹⁰ son como se han definido en la reivindicación 3.

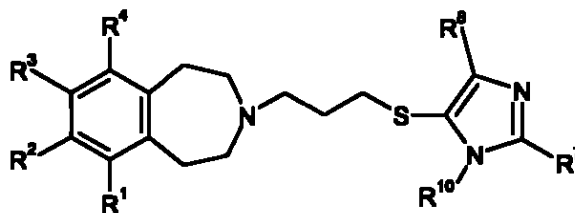
7. Un compuesto de la fórmula (IC) o una de sus sales:



Fórmula (IC)

donde R¹ a R⁴ son como se han definido en la reivindicación 1 y R⁷, R⁸ y R¹⁰ son como se han definido en la reivindicación 3.

8. Un compuesto de la fórmula (ID) o una de sus sales:



Fórmula (ID)

donde R¹ a R⁴ son como se han definido en la reivindicación 1 y R⁷, R⁸ y R¹⁰ son como se han definido en la reivindicación 3.

9. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde:

10 en cualquiera de los grupos de la fórmula (a), (b), (c) o (d), en R⁷ o R⁸, los anillos o sistemas de anillos Ar, Ar¹ o Ar² está cada uno de forma independiente opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre: un átomo de halógeno, o un grupo hidroxil, oxo, clano, nitró, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilen C₁₋₄-dioxi, alcanilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfinilo, alquil C₁₋₄-tio, R¹³SO₂N(R¹⁴)-, R¹³R¹⁴NSO₂-, R¹³R¹⁴N-, R¹³R¹⁴NCO-, o R¹³CON(R¹⁴)- en los que cada uno de R¹³ y R¹⁴ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, o R¹³R¹⁴ juntos forman una cadena de alquilen C₃₋₈; y donde en los anillos Ar y Ar² los sustituyentes en posición orto en relación uno a otro, pueden estar ligados para formar un anillo de 5 o 6 miembros;

20 y donde cualquier anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros en R⁷ y R⁸ está de forma independiente opcionalmente sustituido con uno o dos F o grupos alquilo C₁₋₂ o un grupo R¹⁵R¹⁶N-; donde cada uno de R¹⁵ y R¹⁶ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, o R¹⁵R¹⁶ forman juntos una cadena de alquilen C₃₋₈.

25 10. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde R⁷ es un grupo de la fórmula (a), (b), (c) o (d), o es un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

11. Un compuesto o sal según la reivindicación 10, donde R⁷ es un grupo de la fórmula (a) o (b).

30 12. Un compuesto o sal según la reivindicación 11, donde R⁷ es un grupo de la fórmula (a) siendo un anillo fenilo opcionalmente sustituido o un sistema de anillos de quinolinilo opcionalmente sustituido; o R⁷ es un grupo de la fórmula (b), donde Ar¹ es

fenilo opcionalmente sustituido, Y es un enlace y Ar² es fenilo opcionalmente sustituido, piridilo, pirimidinilo, o un anillo heterocíclico aromático de 5 miembros que contiene al menos un N y un átomo de O.

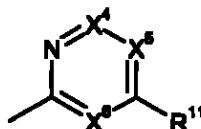
13. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, donde R⁹ es H o un grupo de la fórmula (a).

14. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde:

R² representa un sustituyente seleccionado entre: un átomo de halógeno, ciano, aceto, trifluorometilo, pentafluoroetilo, trifluorometoxi, alquilo C₁₋₄-sulfonilo, alquilo C₁₋₄-sulfonilo; un grupo R⁵R⁶NSO₂ donde cada uno de R⁵ y R⁶ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, o R⁵R⁶N forman juntos un grupo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente contiene un átomo adicional de O, N o S en el azaciclo y que tiene 3-8 átomos de carbono; o un grupo Ar³Z, donde Z es un enlace y Ar³ es un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido.

15. Un compuesto o sal según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde R¹, R³ y R⁴ son todos H.

16. Un compuesto o sal según la reivindicación 1, donde A es el grupo (iv):



(iv)

(iv)

donde R¹¹ es como se ha definido para R⁷ en la reivindicación 3; X⁴ es CR^{12a} o N, X⁵ es CR^{12b} o N, y X⁶ es CR^{12c} o N con la condición de que tanto X⁴ como X⁵ no son N; y donde R^{12a,b,c}, independientemente uno de otro, son H, un átomo de halógeno, o un grupo hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, alquilo C₁₋₄-dioxo, alcanoilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄-sulfonilo; un grupo de la fórmula (a), (b), (c) o (d) como se define en la reivindicación 3; o un anillo heterocíclico o carbocíclico no aromático de 3, 4, 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos F o grupos alquilo C₁₋₂ o un grupo R¹⁶R¹⁶N-, donde cada uno de R¹⁶ y R¹⁶ representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, o R¹⁶R¹⁶ juntos forman una cadena de alqueno C₃₋₆; y/o donde (a) X⁴ y X⁵, o (b) X⁵, R¹¹ y el átomo de carbono intermedio, o (c) X⁶, R¹¹ y el átomo de carbono intermedio, juntos forman parte de un anillo carbocíclico o heterocíclico de 5, 6, o 7 miembros opcionalmente sustituido.

17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula

(I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

18. Un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para uso
5 como una sustancia terapéutica activa en un mamífero.

19. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición en un mamífero para la cual la modulación de los receptores D₃ de dopamina es beneficiosa.

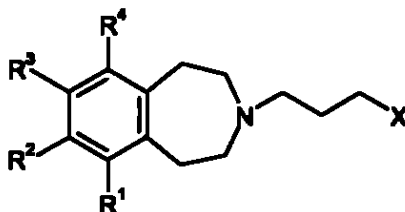
10 20. El uso de un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una condición psicótica o el abuso de sustancias en un mamífero.

15 21. El uso según la reivindicación 21, donde la condición psicótica es esquizofrenia.

22. Un método para tratar una condición para la cual la modulación de los receptores D₃ de dopamina es beneficiosa, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una de sus sales farmacéuticamente
20 mente aceptables.

23. Un método para tratar una condición psicótica o el abuso de sustancias, que comprende administrar a un mamífero que lo necesite una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula (I) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

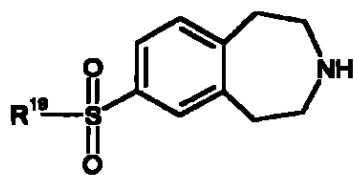
25 24. Un compuesto de la fórmula (II):



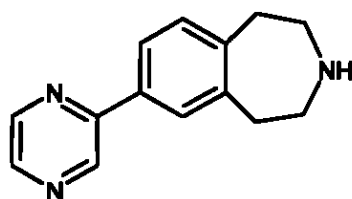
Fórmula (II)

donde R¹ a R⁴ son como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, con la condición de que R¹ a R⁴ no son todos H, y X es un grupo lábil.

30 25. Un compuesto de la fórmula (X) o (XI):



Fórmula (X)



Fórmula (XI)

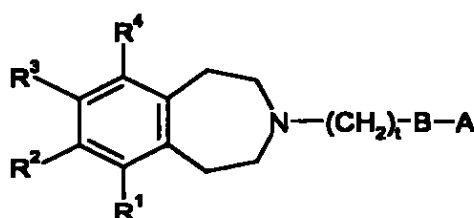
donde R¹⁹ = etilo, N,N-dimetilamino, pirrolidin-1-ilo o 1,4-morfolin-4-ilo;

- o uno de sus derivados protegidos en la amina secundaria, o una sal del compuesto o derivado.

139

RESUMEN

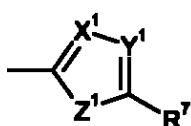
La invención proporciona compuestos de la fórmula (I):



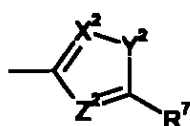
Fórmula (I)

- 5 donde: R^2 y R^3 representan independientemente diferentes sustituyentes; R^1 y R^4 representan independientemente H, F, Cl, Br, alquilo C_{1-2} , alcoxi C_1 , OH, CN, o NO_2 ; B representa un átomo de azufre o un grupo $-CH_2-$; t representa 3 ó 4; y A representa un anillo heterocíclico aromático de 5 o 6 miembros opcionalmente sustituido, o un sistema de anillos heterocíclicos bicíclicos opcionalmente sustituidos en el cual al menos el
- 10 anillo unido al grupo B de la fórmula (I) es aromático; o una de sus sales.

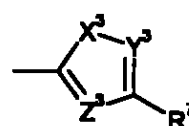
Preferiblemente, A se selecciona de uno de los grupos (i), (ii) o (iii):



(i)



(ii)



(iii)

donde:

- 15 X^1 y X^2 son independientemente N o CR^8 , y X^3 es NR^8 , O o S;
 Y^1 e Y^3 son independientemente N o CR^8 , e Y^2 es NR^8 , O o S;
 Z^1 es NR^{10} , O o S, y Z^2 y Z^3 son independientemente N o CR^{10} ;
 R^8 , R^9 , y R^{10} son como se definen en esta memoria; y
 R^7 es H, un átomo de halógeno, OH, clavo, nitro, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , alquilen C_{1-4} -
 20 dioxo, alcenoilo C_{1-4} , o alquil C_{1-4} -sulfonilo, un anillo cicloalquilo de 3, 4, 5 o 6 miembros
 opcionalmente sustituido, o un grupo de la fórmula (a), (b), (c) o (d) como se definen
 en esta memoria:



(a)



(b)



(c)



(d)

- Los compuestos son moduladores de los receptores D_3 de dopamina y tienen
- 25 posibilidades en el tratamiento de condiciones psicóticas (por ejemplo esquizofrenia) o
 abuso de sustancias.

143

PATENT COOPERATION TREATY

60

147

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To:

Clive Beresford THOMPSON
GlaxoSmithKline
Corp.Int.Property CN925.1
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
GRANDE BRETAGNE

**GlaxoSmithKline
Corporate IP
Received BRENTFORD**

- 4 DEC 2002

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

ATTN: **DMK**

IPM: **NA**

ATTY: **C. BERESFORD**

Expiry: **GA**

Date of mailing: **DMC**

(day/month/year)

02.12.2002

Applicant's or agent's file reference
DMK/P32710

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/EP01/13140

International filing date (day/month/year)
12/11/2001

Priority date (day/month/year)
14/11/2000

Applicant

SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the International preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/

 European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523856 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized officer

Ambrosia, J.R.

Tel. +49 89 2399-8012



PATENT CO-OPERATION TREATY

PCT

147

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference DMK/P32710	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP01/13140	International filing date (day/month/year) 12/11/2001	Priority date (day/month/year) 14/11/2000
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D403/12		
Applicant SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. et al.		
1. This International preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☒ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 29/04/2002	Date of completion of this report 02.12.2002	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tx: 523658 apmu d Fax: +49 89 2369 - 4465	Authorized officer Johnson, C Telephone No. +49 89 2369 8287 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP01/13140**

142

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, pages:

1-54 as originally filed

Claims, No.:

1-25 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP01/13140

143

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 22-25.

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 22,23 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):
see separate sheet
 - ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
 - ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.
 - ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 24,25.
2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:
- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
 - ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☒ neither restricted nor paid additional fees.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

144
International application No. PCT/EP01/13140

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.
3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is
- ☐ complied with.
- ☐ not complied with for the following reasons:
4. Consequently, the following parts of the International application were the subject of International preliminary examination in establishing this report:
- ☐ all parts.
- ☒ the parts relating to claims Nos. 1-23.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-23
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	8,16
	No:	Claims	1-6,9-15,17-23
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-21
	No:	Claims	

**2. Citations and explanations
see separate sheet**

III. Non-establishment of opinion

Claim 1 lacks clarity as the definition of t is missing. The following examination has been done using the definition t=3-4 taken from the description p. 4.

Claims 22 and 23 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

IV. Lack of unity

The International Search Authority found 3 groups of inventions in the application (see International Search Report for details). No additional search fees were paid. Therefore the International Search Report was established for the first invention only. The following examination has been carried out for claims 1-23, i.e. the first invention only.

V. Reasoned statement

Reference is made to the following documents:

D1: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Oxford, Gb (20-11-2000), 10(22), 2553-2555, available online 31.10.00

D2: WO-A-0042036 *BASE*

D3: WO-A-0021951 *P32155*

D4: US-A-4352754

D5: US-A-4233217

Novelty

The compounds of claim 1 differ from those of D1 and D3 because the group linking the tetrahydrobenzazepine ring to the heterocycle is an alkyl or thioalkyl group, from those of D2 because of the tetrahydrobenzazepine group and from those of D4 because the azepine ring is not substituted at the 1-position by a phenyl ring. They may be considered a novel selection of the compounds of D5, because D5 does not specifically disclose any compounds wherein the alkyl group

of the heterocyclalkyl group contains more than 2 C atoms. Claims 1-23 are therefore new.

Inventive step

The technical problem to be solved by the compounds of claim 1 appears to be the provision of dopamine D3 modulators. D1-D4 address the same technical problem, D5 concerns compounds with analgesic, narcotic antagonistic and antihistaminic activity. D2 may be taken as the closest prior art for those claimed compounds in which A is a triazole ring, as the claimed compounds differ from those of D2 solely in that they possess a tetrahydrobenzazepine ring instead of a tetrahydroisoquinoline ring. D1 demonstrates the qualitative equivalence of a tetrahydroisoquinoline ring and a tetrahydrobenzazepine ring in similar compounds with dopamine D3 modulator activity. It would thus be obvious for the skilled person to apply this teaching to D2 and to replace the tetrahydroisoquinoline ring by a tetrahydrobenzazepine ring. For this reason, claims 1-6, 9-15 and 17-23 do not fulfil the requirements of inventive step.

The expression "optionally substituted" may be objected to at the regional phase of examination because it is non-limitative and embraces possibilities which are not regarded as obvious modifications of the examples given and may not be suitable for solving the problem underlying the present application.

Industrial applicability

Claims 1-21 fulfil the requirements of Article 33(4) PCT.

No unified criteria exist in the PCT Contracting States for assessing whether present claims 22 and 23 are industrially applicable. The patentability can be dependent upon the formulation of the claims. For example, the EPO does not consider claims to the use of a compound in medical treatment to be industrially applicable, but allows claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 May 2002 (23.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/040471 A3

(51) International Patent Classification: C07D 403/12,
401/14, 405/14, 409/14, 413/14, 413/12, 405/12, 401/12,
417/12, 403/14, 495/04, 223/16, 403/04, A61K 31/55,
A61P 25/18

GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South,
Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).

(21) International Application Number: PCT/EP01/13140

(74) Agent: THOMPSON, Clive, Boreford; GlaxoSmithK-
line, Corporate Intellectual Property (CN9.25.1), 980 Great
West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(22) International Filing Date:
12 November 2001 (12.11.2001)

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CO~~ CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0027784.8 14 November 2000 (14.11.2000) GB
0031082.1 20 December 2000 (20.12.2000) GB

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian
patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European
patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,
IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. [GB/GB]; New
Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).

(72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): HADLEY, Michael,
Stewart [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers
Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19
5AW (GB). LIGHTFOOT, Andrew, P. [GB/GB]; Glaxo-
SmithKline, New Frontiers Science Park South, Third
Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). MACDON-
ALD, Gregor, James [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New
Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow,
Essex CM19 5AW (GB). STEMP, Geoffrey [GB/GB];

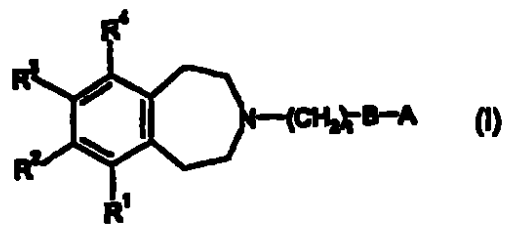
Published:
— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
22 August 2002

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/040471 A3

(34) Title: TETRAHYDROBENZAZEPINE DERIVATIVES USEFUL AS MODULATORS OF DOPAMINE D3 RECEPTORS
(ANTIPSYCHOTIC AGENTS)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inten. Application No.
PCT/EP 01/13148

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D483/12 C07D481/14 C07D485/14 C07D489/14 C07D413/14
C07D413/12 C07D485/12 C07D481/12 C07D417/12 C07D483/14
C07D495/04 C07D223/16 C07D483/04 A61K31/55 A61P25/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AUSTIN N E ET AL: "Novel 2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepines with high affinity and selectivity for the dopamine D3 receptor" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, [Online] vol. 10, no. 22, 20 November 2000 (2000-11-20), pages 2553-2555, XP004224262 ISSN: 0950-894X cited in the application * available online (www.sciencedirect.com) on 31.10.00 * the whole document --- -/--	1-6, 9-15, 17-23

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (see specification)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 February 2002

Date of mailing of the international search report

16.05.02

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 1, 8010 Paternoster 2
NL-2200 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040, Tlx 31 601 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3010

Authorized officer

Johnson, C

148

1500

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. d Application No
PCT/EP 01/13140,

149

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 00 42036 A (NEUMANN SCHULTZ BARBARA ; BASF AG (DE); UNGER LILIANE (DE); BLUMBAC) 20 July 2000 (2000-07-20) cited in the application claims	1-6, 9-15, 17-23
A	--- WO 00 21951 A (JOHNSON CHRISTOPHER NORBERT ; VONG ANTONIO KUOK KEONG (GB); STEMP G) 20 April 2000 (2000-04-20) cited in the application claim 1	1-23
A	--- US 4 352 754 A (WEINSTOCK JOSEPH) 5 October 1982 (1982-10-05) column 1, line 48 -column 2, line 4	1-23
A	--- US 4 233 217 A (SHETTY BOLA V) 11 November 1980 (1980-11-11) column 1, line 16 -column 2, line 28 -----	1-23

155

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 01/13148

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 22,23 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1 - 23

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 218

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-23

Compounds of formula (I), their pharmaceutical compositions and uses.

2. Claims: 24 (part), 25

Intermediates of formula (II) wherein the 7-substituent is as defined in claim 25, intermediates of formulae (X) and (XI).

3. Claim : 24 (part)

Intermediates of formula (II) wherein the 7-substituent is other than that defined in claim 25.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

attention on patent family members

International Application No
PCT/JP 01/13140

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0042036 A	20-07-2000	AU 2289700 A AU 2436700 A AU 2541200 A BG 105783 A BG 105784 A BR 0007500 A BR 0007504 A CN 1345319 T CN 1345318 T CZ 20012550 A3 CZ 20012551 A3 WO 0042038 A1 WO 0042037 A1 WO 0042036 A1 EP 1140907 A1 EP 1140908 A1 EP 1144405 A1 NO 20013443 A NO 20013444 A TR 200102026 T2	01-08-2000 01-08-2000 01-08-2000 29-03-2002 28-02-2002 23-10-2001 02-10-2001 17-04-2002 17-04-2002 13-02-2002 13-03-2002 20-07-2000 20-07-2000 20-07-2000 10-10-2001 10-10-2001 17-10-2001 12-07-2001 11-07-2001 21-12-2001
WO 0021951 A	20-04-2000	AU 1038100 A BG 105467 A BR 9914370 A CN 1329609 T CZ 20011270 A3 WO 0021951 A1 EP 1119563 A1 NO 20011745 A SK 4782001 A3 TR 200101025 T2	01-05-2000 30-11-2001 27-11-2001 02-01-2002 12-09-2001 20-04-2000 01-08-2001 06-06-2001 06-11-2001 21-09-2001
US 4352754 A	05-10-1982	US 4255422 A US 4160765 A US 4359464 A AR 224495 A1 AT 362379 B AT 816377 A AU 509754 B2 AU 3062677 A BE 860774 A1 BG 30019 A3 CA 1092107 A1 CH 635079 A5 CS 219333 B2 CY 1246 A DD 133563 A5 DE 2751258 A1 DK 500477 A ,B, DK 500681 A ,B, ES 464044 A1 FI 773448 A ,B, FI 834519 A ,B, FR 2371430 A1 GB 1595503 A GB 1595502 A HK 93086 A HU 176709 B	10-03-1981 10-07-1979 16-11-1982 15-12-1981 11-05-1981 15-10-1980 22-05-1980 24-05-1979 16-05-1978 16-03-1981 23-12-1980 15-03-1983 25-03-1983 31-08-1984 10-01-1979 01-06-1978 18-05-1978 17-11-1981 01-08-1978 18-05-1978 09-12-1983 16-06-1978 12-08-1981 12-08-1981 12-12-1986 28-04-1981

Form PCT/ISA/210 (patent family sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

version on patent family members

In - Application No
PCT/EP 01/13140

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4352754 A		IE 46887 B1	23-02-1983
		IE 46888 B1	23-02-1983
		IL 53377 A	30-09-1982
		IN 150172 A1	07-04-1982
		IT 1126216 B	14-05-1986
		JP 1423995 C	15-02-1988
		JP 53063335 A	06-06-1978
		JP 62025658 B	04-06-1987
		JP 1515937 C	24-08-1989
		JP 62155218 A	10-07-1987
		JP 63066808 B	22-12-1988
		JP 1364046 C	09-02-1987
		JP 58113153 A	05-07-1983
		JP 61025697 B	17-06-1986
		LU 78513 A1	20-03-1978
		MX 4682 E	28-07-1982
		MY 38285 A	31-12-1985
		NL 7712567 A ,B,	19-05-1978
		NO 773901 A ,B,	19-05-1978
		PH 13611 A	05-08-1980
		PH 14740 A	20-11-1981
		PL 282177 A1	25-09-1978
		PT 67260 A ,B	01-12-1977
		RO 72905 A1	04-11-1981
US 4233217 A	11-11-1980	US 4210749 A	01-07-1980
		CA 974989 A1	23-09-1975
		GB 1268243 A	22-03-1972

153

159

154 1160

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud. () ()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño. () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas () ()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado. () ()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud. () ()
- Representación gráfica del esquema de trazado () ()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas. () ()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

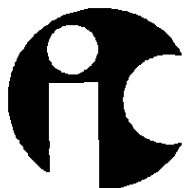
Radicacion : 03047651 00000000

Folios: 159

Fecha: Fecha (USD): 2003-06-05 16:47:05

Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE INCI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



Folio 161

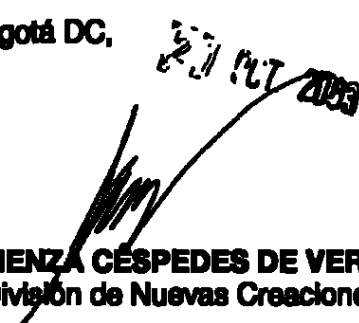
2020
Bogotá DC

Doctor(a)
Carlos R Olarte
Apoderado(a)
Smithkline Beecham P.L.C.

REFERENCIA:	Radicación No.	03 047651
	Solicitud Internacional	PCT/EP2001/13140
	Fecha inicio fase nacional	14/06/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1082
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

202055

534.