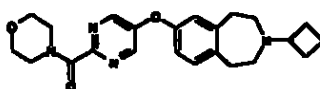


62
63

hydroxide solution (20 ml) and heated under reflux for 90 minutes. The mixture was cooled to room temperature and applied to a SCX ion exchange column (Varian bond-elute, 10g) eluting with water, methanol and then a mixture of 0.880 ammonia:methanol (1:9). The basic fractions were combined and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (E177b); MS (ES+) *m/e* 340 [M+H]⁺.

Example 177

3-Cyclobutyl-7-[(2-(4-morpholinylcarbonyl)-5-pyrimidinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E177)



5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2-pyrimidinecarboxylic acid (E177b) (130 mg, 0.37 mmol) was dissolved in dimethylformamide (4 ml), treated with 1,1'-carbonyldiimidazole (180 mg, 1.11 mmol) and left to stir under argon at room temperature for 5 hours. The mixture was treated with morpholine (0.19 ml, 2.22 mmol) and allowed to stir at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting residue purified by column chromatography eluting with a mixture of 0.880 ammonia:methanol:dichloromethane (0.5:1.5:95) to afford the title compound (E177). MS (ES+) *m/e* 409 [M+H]⁺.

Examples 178-186

Examples 178-186 (E178-E186) were prepared from Example 177b (E177b) and the appropriate amine indicated in the table using an analogous method to that described for Example 177 (E177):

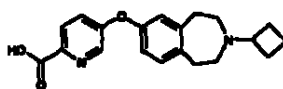
Example	Amine	LC/MS (M+H ⁺)
5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-(cyclopropylmethyl)-2-pyrimidinecarboxamide (E178)	Cyclopropylmethylamine	393
5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-ethyl-2-pyrimidinecarboxamide (E179)	Ethylamine	387
7-[(2-(1-Azetidinylcarbonyl)-5-pyrimidinyl)oxy]-3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E180)	Azetidine	379
5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-ethyl-N-methyl-2-pyrimidinecarboxamide (E181)	Ethyl(methyl)amine	381

63
64

<i>N</i> -Cyclobutyl-5-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -3-benzazepin-7-yl)oxy]-2-pyrimidinecarboxamide (E182)	Cyclobutylamine	393
5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -3-benzazepin-7-yl)oxy]- <i>N</i> -(tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)-2-pyrimidinecarboxamide (E183)	Tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-amine	423
3-Cyclobutyl-7-[[2-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-5-pyrimidinyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -3-benzazepine (E184)	Pyrrolidine	393
3-Cyclobutyl-7-[[2-(1-piperidinylcarbonyl)-5-pyrimidinyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -3-benzazepine (E185)	Piperidine	407
5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -3-benzazepin-7-yl)oxy]- <i>N</i> -methyl-2-pyrimidinecarboxamide (E186)	Methylamine	353

Example 187a

5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2-pyridinecarboxylic acid (E187a)



5

The title compound (E187a) was prepared from 5-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2-pyridinecarbonitrile (E206) using an analogous method to that described for Example 177b (E177b); MS (ES⁺) *m/e* 330 [M+H]⁺.

Examples 187-195

Examples 187-195 (E187-E195) were prepared from 5-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2-pyridinecarboxylic acid (E187a) and the appropriate amine indicated in the table using an analogous method to that described for Example 177 (E177):

15

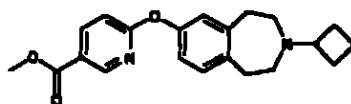
Example	Amine	LC/MS (M+H ⁺)
5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -3-benzazepin-7-yl)oxy]- <i>N</i> -methyl-2-pyridinecarboxamide (E187)	Methylamine	352
5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -3-benzazepin-7-yl)oxy]- <i>N</i> -ethyl-2-pyridinecarboxamide (E188)	Ethylamine	366
5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -3-	Ethyl(methyl)amine	380

64
65

benzazepin-7-yl)oxy]-N-ethyl-N-methyl-2-pyridinecarboxamide (E189)		
5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N,N-diethyl-2-pyridinecarboxamide (E190)	Diethylamine	394
5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-ethyl-N-[2-(methyloxy)ethyl]-2-pyridinecarboxamide (E191)	Ethyl[2-(methyloxy)ethyl]amine	424
3-Cyclobutyl-7-[[6-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-3-pyridinyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E192)	Pyrrolidine	392
3-Cyclobutyl-7-[[6-(4-morpholinylcarbonyl)-3-pyridinyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E193)	Morpholine	408
3-Cyclobutyl-7-[[6-(tetrahydro-1,4-oxazepin-4(5H)-ylcarbonyl)-3-pyridinyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E194)	Hexahydro-1,4-oxazepine	422
5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-cyclopentyl-2-pyridinecarboxamide (E195)	Cyclopentylamine	408

Example 196a

6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinecarboxylic acid methyl ester



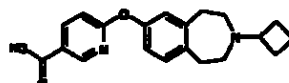
5

The title compound was prepared from 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) and methyl 6-chloro-3-pyridine carboxylate in an analogous manner to that described for E122; MS (ES+) m/e 353 [M+H]⁺.

10

Example 196b

6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinecarboxylic acid (E196b)

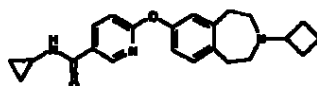


15

The title compounds was prepared from Example 196a (E126a) using the analogous methods to that described for Example 123a (E123a); MS (ES+) m/e 339 [M+H]⁺.

Example 196

6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-cyclopropyl-3-pyridinecarboxamide (E196)

65
66

Carbonyl diimidazole (142 mg, 0.88 mmol) was added to a stirred solution of 6-((3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy)-3-pyridinecarboxylic acid (E196b) (150 mg, 0.44 mmol) in dichloromethane (5 ml). After stirring at room temperature for 3 hours, cyclopropylamine (0.15 ml, 2.2 mmol) was added and the mixture was allowed to stir for a further 18 hours. The reaction mixture was applied to a SCX ion cartridge (Varian bond-elute, 10 g) and washed with methanol and then a mixture of .880 ammonia:methanol (1:9). The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* to afford the title compound (E198). MS (ES+) *m/e* 378 [M+H]⁺.

Examples 197-202

Examples 197-202 (E197-E202) were prepared from 6-((3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy)-3-pyridinecarboxylic acid (E196b) and the appropriate amine indicated in the table using an analogous method to that described for Example 196 (E198):

Example	Amine	LC/MS (M+H ⁺)
6-((3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy)-N-(1-methylethyl)-3-pyridinecarboxamide (E197)	Isopropylamine	380
6-((3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy)-N-ethyl-3-pyridinecarboxamide (E198)	Ethylamine	386
N-Cyclobutyl-6-((3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy)-3-pyridinecarboxamide (E199)	Cyclobutylamine	392
6-((3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-pyridinecarboxamide (E200)	Tetrahydro-2H-pyran-4-amine	422
6-((3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy)-N,N-diethyl-3-pyridinecarboxamide (E201)	Diethylamine	394
6-((3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy)-N-[2-(methyloxy)ethyl]-3-pyridinecarboxamide (E202)	[2-(Methyloxy)ethyl]amine	398

Examples 203-205

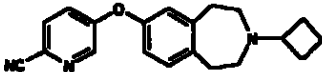
68
67

Examples 203-205 (E203-205) were prepared from 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) and the appropriate aromatic iodide indicated in the table using an analogous method to that described for Example 128 (E128):

Example	Iodide	LC/MS (M+H ⁺)
4-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-ethyl-N-[2-(methyloxy)ethyl]benzamide (E203)	4-Iodo-N-ethyl-N-[2-(methyloxy)ethyl]benzamide (D50)	423
4-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-methylbenzamide (E204)	4-Iodo-N-methylbenzamide (D51)	351
3-Cyclobutyl-7-(3-pyridinyloxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E205)	3-Iodopyridine	284

5

Example 206
5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2-pyridinecarbonitrile (E206)



10

The title compound (E206) was prepared from 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-ol (E3) and 5-iodo-2-pyridinecarbonitrile (*Biochemical Journal*, 1973, 131(4), 625) according to the method outlined for E177a; MS (ES⁺) m/e 320 [M+H]⁺.

15

Examples 207-208
Examples 207-208 (E207-208) were prepared from 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) and the appropriate aromatic chloride indicated in the table using an analogous method to that described for Example 100 (E100):

Example	Chloride	LC/MS (M+H ⁺)
3-Cyclobutyl-7-[(5-Iodo-2-pyridinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E207)	2-Chloro-5-iodopyridine	421
3-Cyclobutyl-7-[(5-nitro-2-pyridinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E208)	2-Chloro-5-nitropyridine	340

20

Example 209
N-[6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinyl]acetamide (E209)

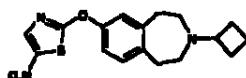


Iron filings (451 mg, 8.07 mmol) were added to a stirred solution of 3-cyclobutyl-7-((5-nitro-2-pyridinyl)oxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E208) (550 mg, 1.62 mmol) in a mixture of acetic acid:acetic anhydride solution (1:1, 10 ml) and heated at 80°C for 16 hours. The reaction mixture was cooled, poured onto ice and taken to pH 8 with sodium bicarbonate. The product was extracted into ethyl acetate and the organic extract was then washed with brine and dried over sodium sulphate. The residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (0.5: 4.5: 95) to afford the title compound (E209). MS (ES+) m/e 352 [M+H]⁺.

10

Example 210a

3-Cyclobutyl-7-((5-nitro-1,3-thiazol-2-yl)oxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E210a)

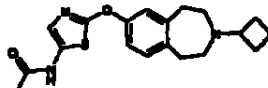


Sodium hydride (60% disp. in mineral oil, 150 mg, 3.66 mmol) was added to a stirred solution of 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (530 mg, 2.43 mmol) in dimethylformamide (10 ml) at 5 °C. After 0.5 hours a solution of 2-bromo-5-nitro-1,3-thiazole (1.0 g, 4.78 mmol) in dimethylformamide (5 ml) was added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stir for 2 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and the organic layer was washed with water, brine, dried (sodium sulfate) and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography eluting with a mixture of 0.880 ammonia:methanol:dichloromethane (0.25:2.25:97.5) afforded the title compound (E210a); MS (ES+) m/e 348 [M+H]⁺.

25

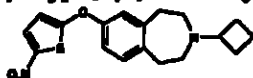
Example 210

N-{2-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-1,3-thiazol-5-yl}acetamide (E210)

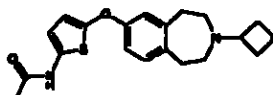


Iron powder (162 mg, 2.9 mmol) was added to a stirred solution of 3-cyclobutyl-7-((5-nitro-1,3-thiazol-2-yl)oxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E210a) (162 mg, 0.47 mmol) in acetic acid (1 ml) and acetic anhydride (1 ml). The reaction mixture was stirred at 80 °C for 16 hours then cooled and poured onto ice. The solution was basified to pH 8 (sodium bicarbonate) and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with brine and dried (sodium sulfate). Concentration *in vacuo* and subsequent purification of the resulting residue by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (0.3:2.7:97) afforded the title compound (E210). MS (ES+) m/e 358 [M+H]⁺.

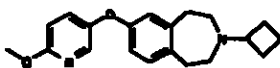
35

Example 211**3-Cyclobutyl-7-[(5-nitro-2-thienyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E211)**

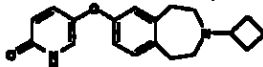
5 A mixture of 2-bromo-5-nitrothiophene (478 mg, 2.3 mmol), 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (500 mg, 2.3 mmol) and potassium carbonate (765 mg, 5.5 mmol) in dimethylformamide (10 ml) was stirred at 80 °C for 16 hours. The reaction mixture was cooled, diluted with ethyl acetate and washed with water, brine and dried (sodium sulfate). Concentration *in vacuo* and purification of the resulting residue by column chromatography .880 ammonia: methanol: dichloromethane (1:8:300) afforded the title compound (E211); MS (ES+) *m/e* 345 [M+H]⁺.

Example 212**N-[5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2-thienyl]acetamide (E212)**

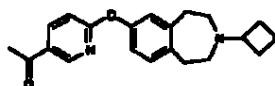
15 Example 212 (E212) was prepared from 3-cyclobutyl-7-[(5-nitro-2-thienyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E211) using an analogous method to that described for Example 210 (E210); MS (ES+) *m/e* 357 [M+H]⁺.

Example 213a**3-Cyclobutyl-7-[[6-(methyloxy)-3-pyridinyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E213a)**

25 Title compound was prepared from 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) and 5-bromo-2-methoxypyridine using the protocol outlined for Example 128 (E128); MS (ES+) *m/e* 325 [M+H]⁺.

Example 213**5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2(1H)-pyridinone (E213)**

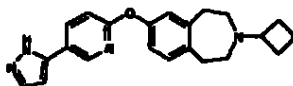
30 3-Cyclobutyl-7-[[6-(methyloxy)-3-pyridinyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E213a) (69 mg, 0.21 mmol) was dissolved in a solution of ethanol saturated with hydrogen chloride (5 ml). The reaction mixture was stirred at reflux for 18 hours, cooled and concentrated *in vacuo*. Purification of the resulting residue by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (1:9:90) afforded the title compound (E213). MS (ES+) *m/e* 311 [M+H]⁺.

69
70**Example 214****1-(6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinyl)ethanone (E214)**

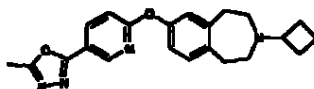
- 5 Example 214 (E214) was prepared from 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) and 1-(6-chloropyridin-3-yl)ethanone using the method described for Example 100 (E100); MS (ES+) *m/e* 337 [M+H]⁺.

Example 215

- 10 **3-Cyclobutyl-7-[[5-(1H-pyrazol-5-yl)-2-pyridinyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E215)**



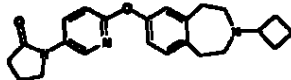
- A mixture of (2E)-1-[6-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinyl]-3-(dimethylamino)-2-propen-1-one (D53) (195 mg, 0.5 mmol) and hydrazine hydrate (0.4 ml) in methanol (3 ml) was heated at reflux for 24 hours. The reaction mixture was cooled and applied to a SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute, 10 g) and washed with methanol and then a mixture of .880 ammonia/ methanol (1:9). The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* and the resulting residue purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia:methanol: dichloromethane (1:9:90) to afford the title compound (E215). MS (ES+) *m/e* 361 [M+H]⁺.
- 15
- 20

Example 216**3-Cyclobutyl-7-[[5-(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-pyridinyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E216)**

- 25 A mixture of triethylorthoacetate (3 ml) and 6-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinecarbohydrazide (D54) (185 mg, 0.52 mmol) was heated at reflux for 16 hours. The reaction mixture was concentrated and the resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (0.1: 5: 95) to afford the title compound (E216). MS (ES+) *m/e* 377 [M+H]⁺.
- 30

Example 217

- 35 **1-(6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinyl)-2-pyrrolidinone (E217)**

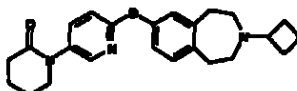


70
71

A mixture of 3-cyclobutyl-7-[(5-iodo-2-pyridinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E207) (252 mg, 0.6 mmol), 2-pyrrolidinone (153 mg, 1.8 mmol), potassium carbonate (83 mg, 0.6 mmol), copper powder (126 mg, 1.2 mmol) were heated in a microwave reactor at 150 °C for 1 minute. The reaction mixture was diluted with 2-pyrrolidinone (1 g, 12 mmol) and heated for a further 20 minutes at 200 °C. The reaction mixture was cooled and applied to a SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute, 10 g) and washed with methanol and then a mixture of .880 ammonia/ methanol. The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* and the resulting residue purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (1: 9: 90) to afford the title compound (E217). MS (ES+) *m/e* 378 [M+H]⁺.

Example 218

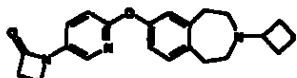
1-[6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinyl]-2-piperidinone (E218)



Example 218 (E218) was prepared from 3-cyclobutyl-7-[(5-iodo-2-pyridinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E207) and 2-piperidinone using the method described for Example 217 (E217); MS (ES+) *m/e* 392 [M+H]⁺.

Example 219

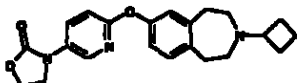
1-[6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinyl]-2-azetidinone (E219)



Cesium carbonate (678 mg, 1.04 mmol) was added to a solution of 2-azetidinone (308 mg, 4.3 mmol) in dioxane (1 ml). The mixture was heated in a microwave reactor at 150 °C for 1 minute then a mixture of 3-cyclobutyl-7-[(5-iodo-2-pyridinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E207) (294 mg, 0.7 mmol), *trans*-1,2-diaminocyclohexane (0.02 ml) and copper (I) iodide (126 mg, 1.2 mmol) were added and the resulting mixture was heated in microwave reactor at 180 °C for 1 hour. The reaction mixture was cooled and applied to a SCX cartridge (Varian bond-elute, 10 g) and washed with methanol and then a mixture of .880 ammonia:methanol (1:9). The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* and the resulting residue purified by column chromatography (0.5: 2.5: 97.5) to afford the title compound (E219). MS (ES+) *m/e* 384 [M+H]⁺.

Example 220

3-[6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinyl]-1,3-oxazolidin-2-one (E220)

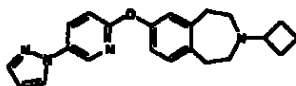


77
72

Example 220 (E220) was prepared from 3-cyclobutyl-7-[(5-iodo-2-pyridinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E207) and 1,3-oxazolidin-2-one using the method described for Example 219 (E219); MS (ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

5 **Example 221**

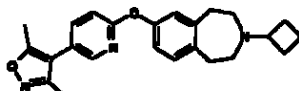
3-Cyclobutyl-7-[[5-(1H-pyrazol-1-yl)-2-pyridinyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E221)



10 A mixture of 3-cyclobutyl-7-[(5-iodo-2-pyridinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E207) (284 mg, 0.7 mmol), pyrazole (58 mg, 0.84 mmol), cesium carbonate (479 mg, 1.5 mmol), copper (I) iodide (7 mg, 0.04 mmol) and 1,10 phenanthroline (13 mg, 0.07 mmol) in dioxane (2 ml) were heated in a microwave reactor at 180 °C for 20 minutes. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with a saturated solution of ammonium chloride, water, brine and dried (magnesium sulfate). The organic layer was filtered,
15 concentrated *in vacuo* and the resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (0.5: 4.5: 95) to afford the title compound (E221); MS (ES+) m/e 381 [M+H]⁺.

Example 222

20 **3-Cyclobutyl-7-[[5-(3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)-2-pyridinyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E222)**



A mixture of 3-cyclobutyl-7-[(5-iodo-2-pyridinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E207) (252 mg, 0.6 mmol), 3,5 dimethyl-4-isoxazolyl boronic acid (168 mg, 1.2 mmol) and
25 tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) in 2M sodium carbonate solution (5 ml) and ethylene glycol dimethyl ether (10 ml) was stirred at reflux for 14 hours. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and washed with a saturated solution of sodium bicarbonate, water, brine and dried (sodium sulfate). The organic layer was filtered, concentrated *in vacuo* and the resulting residue was purified by column chromatography
30 eluting with a mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (0.5: 4.5: 95) to afford the title compound (E222); MS (ES+) m/e 390 [M+H]⁺.

Example 223

35 **6-[(3-Cyclopentyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-methyl-3-pyridinecarboxamide (E223)**



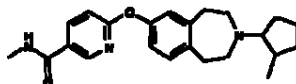
N-Methyl-6-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yloxy)-3-pyridinecarboxamide (D40) (150 mg, 0.5 mmol) was dissolved in 2.5% acetic acid in methanol (5 ml) and treated

72
93

- dropwise with cyclopentanone (0.09 ml, 1 mmol). The mixture was stirred for 30 minutes and then (polystyrylmethyl)trimethylammonium cyanoborohydride (2.04 mmol/g, 490 mg, 0.1 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 14 hours, applied to a SCX cartridge (Varian bond-elute, 10 g) and washed with methanol and then a mixture of .880 ammonia/ methanol. The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* and the resulting residue purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (0.25: 2.25 : 97.5) to afford the title compound (E223). MS (ES+) *m/e* 366 [M+H]⁺.

10 **Example 224**

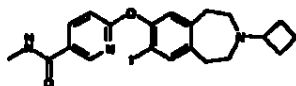
***N*-Methyl-6-[(3-(2-methylcyclopentyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinecarboxamide (E224)**



- Example 224 (E224) was prepared from *N*-methyl-6-(2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-yloxy)-3-pyridinecarboxamide (D40) and 2-methyl cyclopentanone using the method described for Example 223; MS (ES+) *m/e* 380 [M+H]⁺.

Example 225

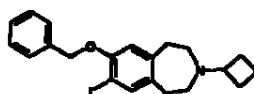
- 20 **6-[(3-Cyclobutyl-8-iodo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-yl)oxy]-*N*-methyl-3-pyridinecarboxamide (E225)**



- 25 ***N*-Methyl-6-(8-iodo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepin-7-yloxy)-3-pyridinecarboxamide (D43)** (423 mg, 1.0 mmol) was dissolved in 2.5% acetic acid in methanol (5 ml) and treated dropwise with cyclobutanone (0.11 ml, 1.5 mmol). The mixture was stirred for 30 minutes and then (polystyrylmethyl)trimethylammonium cyanoborohydride (2.0 mmol/g, 1g, 2 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 18 hours, applied to a SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute, 10 g) and washed with methanol and then a mixture of .880 ammonia:methanol (1:9). The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* and the resulting residue purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (0.5: 2.25: 97.5) to afford the title compound (E225). MS (ES+) *m/e* 478 [M+H]⁺.

35 **Example 226**

3-Cyclobutyl-7-iodo-6-[(phenylmethyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine (E226)

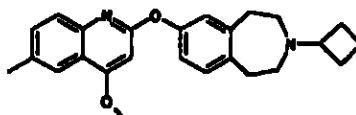


23
74

Example 226 (E226) was prepared from 7-iodo-8-[(phenylmethyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (D45) and cyclobutanone using the method described for Example 225 (E225); MS (ES+) m/e 434 [M+H]⁺.

5 **Example 227**

3-Cyclobutyl-7-[[8-methyl-4-(methyloxy)-2-quinolinyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E227)



10 A mixture of 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (58mg, 0.267 mmol), 2-chloro-6-methyl-4-(methyloxy)quinoline (WO 99/55877) (56mg, 0.027mmol) and cesium carbonate (280 mg, 0.801 mmol) in dry DMF (3 ml) was heated at 150 °C for 2x30 mins. (300W) in a microwave reactor. The cooled reaction mixture was partitioned between ethyl acetate (3x20ml) and water (30ml). The combined organic layers were washed with brine (2x30ml), dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the
15 resulting residue by column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (0.5:4.5 :95) to afford the title compound (E227); MS (ES+) m/e 389 [M+H]⁺.

Examples 228-230

20 Examples 228-230 (E228-E230) were prepared from 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) and the appropriate aromatic halide indicated in the table using an analogous method to that described for Example 227:

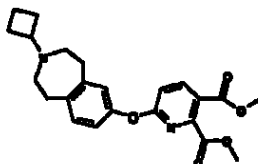
Example	Aromatic chloride	LC/MS (M+H ⁺)
3-Cyclobutyl-7-[[4-(methyloxy)-1,7-naphthyridin-2-yl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E228)	2-Chloro-4-(methyloxy)-1,7-naphthyridine	376
3-Cyclobutyl-7-(1,5-naphthyridin-2-yloxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E229)	2-Bromo-1,5-naphthyridine (J.W.Henk, J.Org.Chem., 1982,47(9),1673-1677)	346

74
75

N-[7-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-6-methyl-1,8-naphthyridin-2-yl]acetamide (E230)	N-(7-Chloro-6-methyl-1,8-naphthyridin-2-yl)acetamide (S. Carboni, Gazz. Chim. Ital., 1966, 96(11), 1456-1469)	417
--	---	-----

Example 231

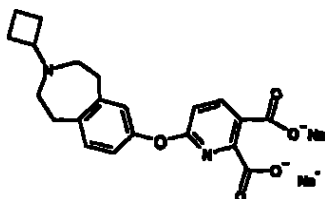
Dimethyl 6-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2,3-pyridinedicarboxylate (E231)



5 A mixture of 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (1.5g), dimethyl 6-chloro-2,3-pyridinedicarboxylate (1.58g; Kenji Niiyama et al. Bioorg. Med. Chem Lett. 12, 21, 2002, 3041-3054) and cesium carbonate (4.4g) in dry DMF(30ml) was heated at 80 °C for 3h. The cooled mixture was partitioned between water (20ml) and ethyl acetate
10 (3x100ml), the combined organic extracts were washed with brine (2x100ml) and dried (Na₂SO₄). The solvent was evaporated to give an oil which was purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia:methanol: dichloromethane (0.5:4.5 :95) to afford the title compound (E231);MS (ES+) m/e 411 [M+H]⁺.

Example 232

Disodium 6-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2,3-pyridinedicarboxylate (E232)

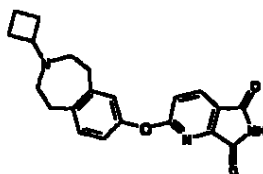


20 Sodium hydroxide (0.66g) in water (3ml) was added to a solution of dimethyl 6-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2,3-pyridinedicarboxylate (E231) (1.68g, 4.12mmol) in ethanol (20ml) at room temperature. The mixture was vigorously stirred at room temperature for 4h and the resulting precipitate filtered off to give the title compound as a colourless solid (E232); MS (ES+) m/e 383 [M+H]⁺.

Example 233

75
96

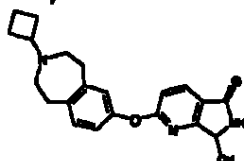
2-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-5,7(6H)-dione (E233)



A suspension of disodium 6-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2,3-pyridinedicarboxylate (E232) (0.2g, 0.52mmol) in acetic anhydride (2ml) was stirred and heated at 120 °C for 20 mins. The cooled mixture was concentrated *in vacuo* and acetamide (0.1g) added to the residue and the mixture heated at 160 °C for 0.5h. The cooled mixture was then purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia:methanol: dichloromethane (0.5:4.5 :95). The resulting pale yellow solid was triturated with ether (5ml) and filtered to give the title compound (E233); MS (ES+) m/e 364 [M+H]⁺.

Example 234

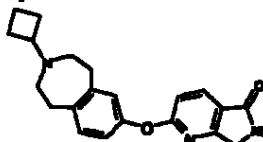
2-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-one (E234)



Magnesium perchlorate (0.89g) was added to a solution of 2-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridine-5,7(6H)-dione (E233) (0.72g, 1.98mmol) in a mixture of chloroform:methanol (1:1; 20ml) at 0 °C under argon. Sodium borohydride (113mg) was added and the mixture stirred at for 0.5h. The mixture was adjusted to pH 2 with HCl (2M), stirred for an additional 0.5h, then taken to pH11 with sodium hydroxide (2N). The mixture was then extracted with dichloromethane and the combined organic extracts dried (Na₂SO₄) and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia:methanol: dichloromethane (1:9 :90) to afford the title compound (E234); MS (ES+) m/e 366 [M+H]⁺.

Example 235

2-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-one (E235)

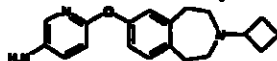


A mixture of 2-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyridin-5-one (E234) (90mg, 0.25mmol) and triethylsilane (0.1ml)

76
27

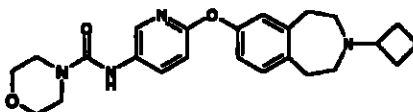
in trifluoroacetic acid (0.1 ml) was vigorously stirred at room temperature for 1 h. The mixture was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia:methanol: dichloromethane (1:9 :90); MS (ES+) *m/e* 350 [M+H]⁺.

5

Example 236**6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinamine (E236)**

3-Cyclobutyl-7-[(5-nitro-2-pyridinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E208) (100 mg, 0.29 mmol) was dissolved in ethanol (10 ml). Palladium (20 mg, 10% on charcoal paste) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature under hydrogen (1 atmosphere) for 12 hours. The reaction mixture was filtered through celite and the filtrate concentrated *in vacuo* to afford the title compound (E236); MS (ES+) *m/e* 310 [M+H]⁺.

15

Example 237**Morpholine-4-carboxylic acid[6-(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)oxy-pyridin-3-yl]-amide (E237)**

20

Morpholine-4-carboxyl chloride (0.15 ml, 1.38 mmol) was added to a stirred solution of 6-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinamine (E236) (77 mg, 0.25 mmol) and triethylamine (0.04 ml, 0.30 mmol) in dichloromethane (5 ml) at 0 °C. The reaction mixture was warmed to room temperature and allowed to stir for 24 hours. The reaction mixture was applied to a SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute, 5 g) and washed with methanol and then a mixture of .680 ammonia:methanol (1:9). The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* and the resulting residue purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia:methanol: dichloromethane (0.5:4.5:95) to afford the title compound; MS (ES+) *m/e* 423 [M+H]⁺.

30

Examples 238 - 240

Examples 238-240 were prepared from 6-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinamine (E236) and the appropriate carbonyl chloride or acid chloride indicated in the table using an analogous method to that described for Example 237 (E237):

35

Example	Carbonyl Chloride / Acid Chloride	LC/MS (M+H ⁺)
Piperidine-1-carboxylic acid[6-	Piperidine-1-carboxyl	421

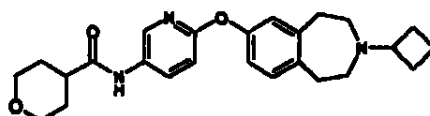
77
28

(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy-pyridin-3-yl)-amide (E238)	chloride	
Pyrrolidine-1-carboxylic acid[6-(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-pyridin-3-yl]-amide (E239)	Pyrrolidine-1-carboxyl chloride	407
N-[6-(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-pyridin-3-yl]isobutyramide (E240)	Isobutyryl chloride	380

Example 241

Tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid [6-(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-pyridin-3-yl]-amide (E241)

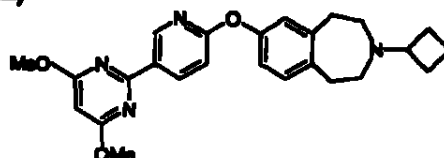
5



10 Tetrahydro-pyran-4-carboxylic acid (252 mg, 1.94 mmol), 1-hydroxy benzotriazole hydrate (262 mg, 1.94 mmol) and N-cyclohexylcarbodiimide N'-methyl polystyrene (1.7 mmol/g, 2.3 g, 3.88 mmol) were stirred at room temperature in dichloromethane (10 ml) for 15 minutes. 6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinamine (E236) (300 mg, 0.97 mmol) was added and stirring continued for 16 hours. The reaction mixture was applied to a SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute, 5 g) and washed with methanol and then a mixture of .880 ammonia/methanol. The combined basic fractions 15 were concentrated *in vacuo* and the resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia:methanol: dichloromethane (0.5:4.5:95) to afford the title product (E241); MS (ES+) *m/e* 422 [M+H]⁺.

Example 242

20 **3-Cyclobutyl-7-[5-(4,6-dimethoxy-pyrimidin-2-yl)-pyridin-2-yloxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine (E242)**



25 3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (125mg, 0.58mmol), 2-(6-chloro-pyridin-3-yl)-4,6-dimethoxy-pyrimidine (145mg, 0.58mmol), calcium carbonate (720mg, 2.2mmol) and dimethylformamide (4ml) were heated in a microwave reactor at

78
79

180°C for 900 seconds at 300W. The mixture was diluted with ethyl acetate, washed with water, then brine and dried over sodium sulphate. The residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia:methanol:dichloromethane (0.2:1.8:98) to afford the title product. MS (ES+) m/e 433 [M+H]⁺.

5

Examples 243-249

Examples 243-249 (E243-E249) were prepared from 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) and the aryl chloride indicated in the table using an analogous method to that described for Example 242 (E242).

10

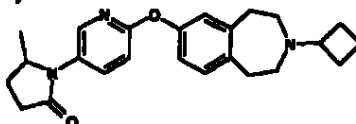
Example	Aryl Chloride	LC/MS (M+H ⁺)
3-Cyclobutyl-7-[5-(4-methanesulfonyl-phenyl)-pyrazine-2-yloxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine (E243)	2-(6-Chloro-pyridin-3-yl)-5-methanesulfonyl-pyrazine	450
N-[4-[5-(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-pyrazin-2-yl]-phenyl]-acetamide (E244)	N-[4-(5-Chloro-pyrazin-2-yl)-phenyl]-acetamide	428
3-Cyclobutyl-7-(3,5-dimethyl-pyridin-2-yloxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine (E245)	2-Chloro-3,5-dimethyl-pyridine	323
3-Cyclobutyl-7-[5-(morpholine-4-sulfonyl)-pyridin-2-yloxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine (E246)	4-(6-Chloro-pyridine-3-sulfonyl)-morpholine	444
3-Cyclobutyl-7-(2-methyl-furo[2,3-c]pyridin-7-yloxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine (E247)	7-Chloro-2-methyl-furo[2,3-c]pyridine	349
2-(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-4-ethoxy-nicotinonitrile (E248)	2-Chloro-4-ethoxy-nicotinonitrile	364
6-(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]	6-Chloro-2-methyl-nicotinonitrile	334

49
80

azepin-7-yloxy)-2-methyl-nicotinonitrile (E249)		
---	--	--

Example 250

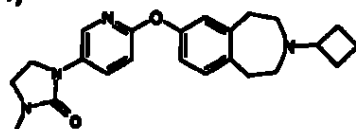
1-{6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinyl}-5-methyl-2-pyrrolidinone (E250)



- 5
10
15
- 3-Cyclobutyl-7-[(5-iodo-2-pyridinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E207) (294 mg, 0.7 mmol), 1,10 phenanthroline (38 mg, 0.2 mmol), 5-methyl-2-pyrrolidinone (139 mg, 1.4 mmol) were dissolved in dioxane (2ml). Copper(I) iodide (39 mg, 0.2 mmol) and caesium carbonate (479 mg, 1.5 mmol) were added and the mixture heated in a microwave reactor at 175°C for 15 minutes. The mixture was cooled and filtered through celite, washing through with dichloromethane. The filtrate was concentrated *in vacuo* and the crude material purified by column chromatography, eluting with dichloromethane through to a mixture of .880 ammonia:methanol:dichloromethane (1:9:90) to afford the title compound (137 mg); MS (ES+) *m/e* 392 [M+H]⁺.

Example 251

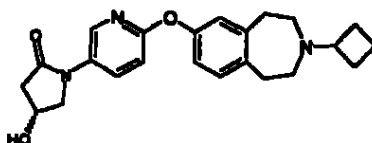
1-{6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinyl}-3-methyl-2-imidazolidine (E251)



- 20
25
- 3-Cyclobutyl-7-[(5-iodo-2-pyridinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E207) (294 mg, 0.7 mmol), 1-methyl-2-imidazolidine (90 mg, 0.9 mmol) caesium carbonate (384 mg, 1.1 mmol) xantphos (12 mg, 0.02 mmol), were suspended in toluene (10 ml). tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (6 mg, 0.007 mmol) was added and the mixture heated at reflux overnight. The reaction was then applied directly on to SCX ion exchange cartridge (Varian, 5g) and washed with methanol then a mixture of .880 ammonia:methanol (1:9). The basic fractions were reduced and the crude material purified by automated reverse phase chromatography to afford the title product (104 mg); MS (ES+) *m/e* 393 [M+H]⁺.

Example 252

(4R)-1-{6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinyl}-4-hydroxy-2-pyrrolidinone (E252)

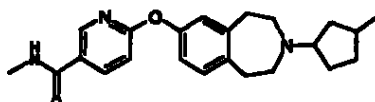
80
81

Example 252 (E252) was prepared from 3-cyclobutyl-7-[(5-iodo-2-pyridinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E207) and (4R)-4-[[[(1,1-dimethylethyl)(dimethyl)silyl]oxy]-2-pyrrolidinone (*Tetrahedron*, 2000, 56(39), 7705-7713) using the method described in
5 E251; MS (ES+) m/e 394 [M+H]⁺.

Example 253

N-Methyl-6-[[3-(3-methylcyclopentyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]oxy]-3-pyridinecarboxamide (E253)

10

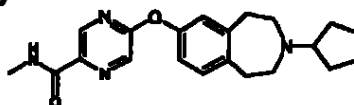


Example 253 (E253) was prepared from *N*-Methyl-6-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy-3-pyridinecarboxamide (D40) and 3-methyl cyclopentanone using the method described for Example 223; MS (ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

15

Example 254

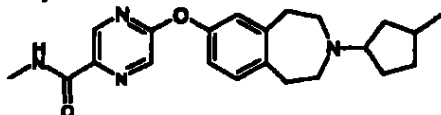
5-[(3-Cyclopentyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]oxy]-*N*-methyl-2-pyrazinecarboxamide (E254)



Example 254 (E254) was prepared from *N*-methyl-5-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy-2-pyrazinecarboxamide (D49) and cyclopentanone using the method described for
20 Example 223; MS (ES+) m/e 367 [M+H]⁺.

Example 255

25 *N*-Methyl-5-[[3-(3-methylcyclopentyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]oxy]-2-pyrazinecarboxamide (E255)



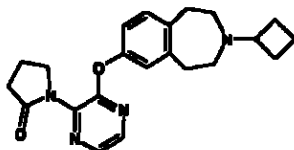
Example 255 (E255) was prepared from *N*-methyl-5-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy-2-pyrazinecarboxamide (D49) and 3-methyl cyclopentanone using the method described for Example 223; MS (ES+) m/e 381 [M+H]⁺.

30

Example 256

81
82

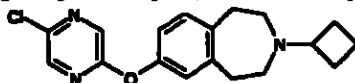
1-3-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2-pyrazinyl)-2-pyrrolidinone (E258)



3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (103 mg, 0.47 mmol) was dissolved in dry dimethylformamide (3 ml), cooled to 0 °C and treated with sodium hydride (60 % in mineral oil, 20 mg, 0.49 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature over 40 minutes. A solution of 1-(3-chloro-2-pyrazinyl)-2-pyrrolidinone (D46) (103 mg, 0.52 mmol) in dry dimethylformamide (1 ml) was added and the mixture stirred at room temperature for 2 hours and heated at 80 °C for 2.5 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and applied to a SCX column and washed with methanol then a mixture of .880 ammonia/methanol (1:9). The basic fractions were combined and concentrated *in vacuo* and resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (0.2: 1.8: 98) to afford the title compound (86 mg); MS (ES+) *m/e* 379 [M+H]⁺.

Example 257

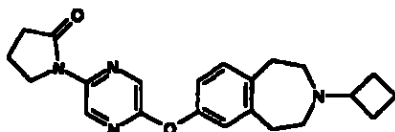
7-[(5-Chloro-2-pyrazinyl)oxy]-3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E257)



3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (184 mg, 0.85 mmol) was dissolved in dry dimethylformamide (3 ml), cooled to 0 °C and treated with sodium hydride (60 % in mineral oil, 36 mg, 0.89 mmol). The mixture was allowed to warm to room temperature over 30 minutes. A solution of 2,5-dichloropyrazine (D47) (139 mg, 0.94 mmol) in dry dimethylformamide (1 ml) was added and the mixture stirred at room temperature for 5 hours. The mixture was applied to a SCX column and washed with methanol then a mixture of .880 ammonia/methanol (1:9). The basic fractions were combined and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (268 mg); MS (ES+) *m/e* 330 [M+H]⁺.

Example 258

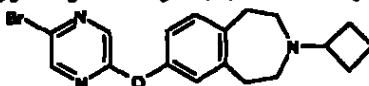
1-3-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2-pyrazinyl)-2-pyrrolidinone (E258)



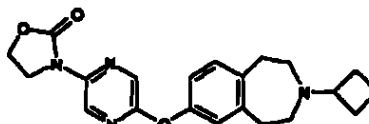
7-[(5-Chloro-2-pyrazinyl)oxy]-3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E257) (132 mg, 0.40 mmol), pyrrolidinone (0.06 ml, 0.80 mmol), potassium carbonate (200 mg, 1.45 mmol), copper (I) iodide (23 mg, 0.12 mmol) and N,N'-dimethylethylenediamine (0.01 ml, 0.12 mmol) were added together in dry dioxane (3 ml) and heated in a microwave

82
83

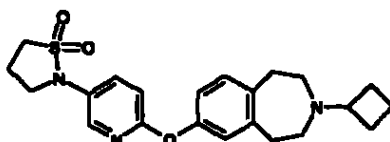
reactor at 175 °C for 30 minutes. The mixture was diluted with methanol and applied to a SCX column and washed with methanol then a mixture of .880 ammonia/methanol (1:9). The basic fractions were combined and concentrated *in vacuo* and the resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (0.2: 1.8: 98) to afford the title compound (64 mg); MS (ES+) m/e 379 [M+H]⁺.

Example 259**7-[(5-Bromo-2-pyrazinyl)oxy]-3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E259)**

The title compound was prepared from 3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) and 2,5-dibromopyrazine (D48) using the method of Example 257 (E257); MS (ES+) m/e 375 [M+H]⁺.

Example 260**3-{5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2-pyrazinyl}-1,3-oxazolidin-2-one (E260)**

The title compound was prepared from 7-[(5-bromo-2-pyrazinyl)oxy]-3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E259) and oxazolidinone using the method of Example 258 (E258); MS (ES+) m/e 381 [M+H]⁺.

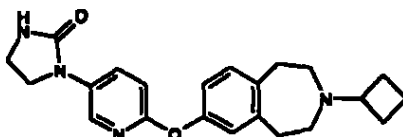
Example 261**3-Cyclobutyl-7-{5-(1,1-dioxo-2-isothiazolidin-2-yl)-pyridin-2-yloxy}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E261)**

3-Cyclobutyl-7-[(5-iodo-2-pyridinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E207) (200 mg, 0.48 mmol), isothiazolidine 1,1-dioxide (116 mg, 0.96 mmol), (Evans, Brian J.; Takahashi Dol, Joyce; Musker, W. Kenneth; J.Org.Chem.; 55; 9; 1990; 2580-2586) potassium carbonate (238 mg, 1.73 mmol), copper (I) iodide (27 mg, 0.14 mmol) and N,N-dimethylethylenediamine (0.02 ml, 0.14 mmol) were added together in dry dioxane (3 ml) and heated in a microwave reactor at 140 °C for 20 minutes. The mixture was diluted with methanol and applied to a SCX column eluting with methanol and then a mixture of .880 ammonia/methanol (1:9). The basic fractions were combined and concentrated *in vacuo*.

The resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (0.5: 4.5: 95) to afford the title compound (145 mg); MS (ES+) m/e 414 [M+H]⁺.

5 **Example 282**

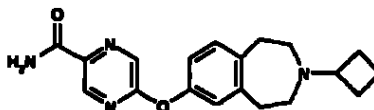
1-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinyl]-2-imidazolidinone (E282)



10 The title compound was prepared from 3-cyclobutyl-7-[(5-iodo-2-pyridinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E207) and 2-imidazolidinone using the method of Example 281; MS (ES+) m/e 379 [M+H]⁺.

Example 283

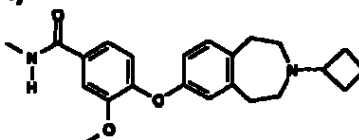
15 **5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2-pyrazinecarboxamide (E283)**



20 5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2-pyrazinecarboxylic acid (E123a) (168 mg, 0.47 mmol) was dissolved in dry dimethylformamide (5 ml), treated with 1,1'-carbonyldiimidazole (230 mg, 1.42 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature for 1.5 hours. The mixture was treated with .880 ammonia (0.14 ml, 2.84 mmol) and stirred for 4 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting residue purified by column chromatography eluting with a mixture of (0.5:4.5:95) to afford the title compound; MS (ES+) m/e 339 [M+H]⁺.

25 **Example 284**

4-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-methyl-3-(methoxy)benzamide (E284)



30 **Step 1: 1,1-Dimethylethyl 7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate**

1,1-Dimethylethyl 7-[(trifluoromethyl)sulfonyloxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate (2.0 g, 5.06 mmol) (Bioorg.Med.Chem.Lett.; 10; 22; 2000; 2553-2556), bis(pinacolato)diboron (1.41 g, 5.57 mmol), 1,1'

84
85

bls(diphenylphosphino)ferrocenedichloropalladium (II) complex (0.22 g, 0.30 mmol), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.17 g, 0.30 mmol) and potassium acetate (1.49 g, 15.2 mmol) were added together in dry dioxane and the resulting mixture heated at 80 °C for 3 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with ethyl acetate and washed with water and brine. The organic portion was dried under magnesium sulfate and evaporated *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of ethyl acetate:pentane (1:9) to afford the title compound (1.60 g); MS (ES+) m/e 274 [(M+H) - CO₂¹Bu]⁺.

Step 2: (3-[(1,1-Dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)boronic acid

1,1-Dimethylethyl 7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate (E264, Step 1) (1.60 g, 4.29 mmol) was dissolved in acetone (25 ml), treated with sodium periodate (2.75 g, 12.9 mmol), ammonium acetate (0.73 g, 9.44 mmol) and water (25 ml) and the resulting mixture was stirred for 18 hours at room temperature. The acetone was removed by evaporation *in vacuo* and the remaining water layer was extracted with ethyl acetate and dichloromethane. The organic layers were combined, dried under magnesium sulfate and evaporated *in vacuo* to give the title compound (1.06 g); MS (ES+) m/e 192 [(M+H) - CO₂¹Bu]⁺.

Step 3: 1,1-Dimethylethyl 7-[(2-(methyloxy)-4-[(methyloxy)carbonyl]phenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate

(3-[(1,1-Dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)boronic acid (E264, Step 2) (500 mg, 1.72 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (15 ml) and treated sequentially with methyl vanillate (313 mg, 1.72 mmol), molecular sieves (4A, 1.0 g), copper acetate (467 mg, 2.58 mmol) and triethylamine (1.20 ml, 8.60 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was diluted with dichloromethane, filtered through celite and evaporated *in vacuo*. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate solution. The organic portion was dried under magnesium sulfate and evaporated *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of (0.1:9.9) to afford the title compound (240 mg). MS (ES+) m/e 328 [(M+H) - CO₂¹Bu]⁺.

Step 4: 4-[(3-[(1,1-Dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-(methyloxy)benzoic acid

1,1-Dimethylethyl 7-[(2-(methyloxy)-4-[(methyloxy)carbonyl]phenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate (E264, Step 3) (240 mg, 0.56 mmol) was dissolved in ethanol (2 ml), treated with 2M sodium hydroxide (1 ml) and the resulting mixture was stirred for 1.5 hours. The mixture was acidified with 2M hydrochloric acid and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layers were combined, dried under magnesium sulfate and evaporated *in vacuo* to afford the title compound (0.15 g); MS (ES+) m/e 314 [(M+H) - CO₂¹Bu]⁺.

Step 5: 1,1-Dimethylethyl 7-[(4-[(methylamino)carbonyl]-2-(methyloxy)phenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate

85
86

4-[(3-[(1,1-Dimethylethyl)oxy]carbonyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-(methoxy)benzoic acid (E264, Step 4) (145 mg, 0.35 mmol) was dissolved in dry dimethylformamide (5 ml), treated with 1,1'-carbonyldiimidazole (85 mg, 0.53 mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was treated with methylamine (0.53 ml, 1.05 mmol, 2M in THF) and stirred for 4 hours. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and the resulting residue purified by column chromatography (1:1 ethyl acetate:pentane) to afford the title compound (0.10 g); MS (ES+) *m/e* 327 [(M+H) - CO₂¹Bu]⁺.

Step 6: N-Methyl-3-(methoxy)-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)benzamide

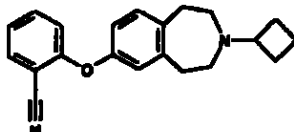
1,1-Dimethylethyl 7-[[4-[(methylamino)carbonyl]-2-(methoxy)phenyl]oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate (E264, Step 5) (100 mg, 0.23 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (2 ml), treated with trifluoroacetic acid (1 ml) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the residue dissolved in methanol and applied to a SCX column eluting with methanol and then a mixture of .880 ammonia:methanol (1:9). The basic fractions were combined and concentrated *in vacuo* to afford the title compound (78 mg); MS (ES+) *m/e* 327 [M+H]⁺.

Step 7: 4-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-methyl-3-(methoxy)benzamide

N-Methyl-3-(methoxy)-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)benzamide (E264, Step 6) (78 mg, 0.24 mmol) was dissolved in dry dichloromethane (5 ml), treated with cyclobutanone (0.04 ml, 0.48 mmol) and acetic acid (1 drop) and the resulting mixture stirred for 15 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (102 mg, 0.48 mmol) was added and the mixture stirred for 30 minutes. The mixture was diluted with methanol and applied to a SCX column eluting with methanol and then a mixture of .880 ammonia/methanol (1:9). The basic fractions were combined and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of ammonia: methanol: dichloromethane (0.5: 4.5: 95 .880) to afford the title compound (20 mg); MS (ES+) *m/e* 381 [M+H]⁺.

Example 265

2-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]benzonitrile (E265)



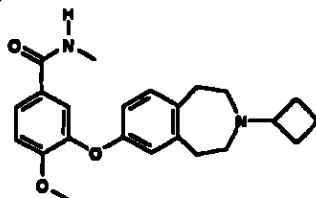
3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (300 mg, 1.38 mmol) was dissolved in pyridine (10 ml), cooled in an ice bath and treated with sodium hydride (60 % in mineral oil) (66 mg, 1.66 mmol) under argon. The resulting mixture was stirred for 5 minutes, treated with copper (I) bromide (277 mg, 1.93 mmol) and allowed to warm to room temperature over 30 minutes. A solution of 2-iodobenzonitrile (948 mg, 4.14 mmol) in

86
87

pyridine (2 ml) was added and the mixture heated under reflux for 2.5 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent removed *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of ammonia: methanol: dichloromethane (0.2: 1.8: 98) to afford the title compound (180 mg); MS (ES+) m/e 319 [M+H]⁺.

Example 266

3-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-methyl-4-(methyloxy)benzamide (E266)



Step 1: 1,1-Dimethylethyl 7-[(2-(methyloxy)-5-[(methyloxy)carbonyl]phenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate

The title compound was prepared from (3-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)boronic acid (E264, Step 2) and methyl-3-hydroxy-4-methoxybenzoate using the method of Example 264 Step 3; MS (ES+) m/e 328 [(M+H) - CO₂Bu]⁺.

Step 2: 3-[(3-[(1,1-Dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-4-(methyloxy)benzoic acid

The title compound was prepared from 1,1-dimethylethyl 7-[(2-(methyloxy)-5-[(methyloxy)carbonyl]phenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate (E266, Step 1) using the method of Example 264 Step 4; MS (ES+) m/e 314 [(M+H) - CO₂Bu]⁺.

Step 3: 1,1-Dimethylethyl 7-[[5-[(methylamino)carbonyl]-2-(methyloxy)phenyl]oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate

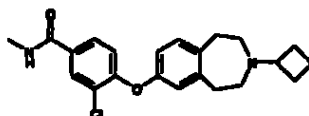
The title compound was prepared from 3-[(3-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-4-(methyloxy)benzoic acid (E266, Step 2) and methylamine using the method of Example 264, Step 5; MS (ES+) m/e 327 [(M+H) - CO₂Bu]⁺.

Step 4: N-Methyl-4-(methyloxy)-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yloxy)benzamide

The title compound was prepared from 1,1-dimethylethyl 7-[[5-[(methylamino)carbonyl]-2-(methyloxy)phenyl]oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate (E266, Step 3) using the method of Example 264 Step 6; MS (ES+) m/e 327 [M+H]⁺.

Step 5: 3-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-methyl-4-(methyloxy)benzamide

The title compound was prepared from N-methyl-4-(methyloxy)-3-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yloxy)benzamide (E266, Step 4), using the method of Example 264 Step 7; MS (ES+) m/e 381 [M+H]⁺.

87
88**Example 267****3-Chloro-4-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-methylbenzamide (E267)**

5

Step 1: 1,1-Dimethylethyl 7-[(2-chloro-4-[(methyloxy)carbonyl]phenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate

The title compound was prepared from methyl 3-chloro-4-hydroxy benzoate (320 mg, 1.72 mmol) and (3-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)boronic acid (E264, Step 2) using the method outlined in Example 264 Step 3 (211 mg, 29%); NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 2.88 (4H, m), 3.56 (4H, m), 3.91 (3H, s), 6.78-6.89 (3H, m), 7.12 (H, m), 7.84 (H, m), 8.14 (H, s)

10

Step 2: 3-Chloro-4-[(3-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]oxy]benzoic acid

The title compound was prepared from 1,1-dimethylethyl 7-[(2-chloro-4-[(methyloxy)carbonyl]phenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate acid (E267, Step 1) using the method outlined in Example 264 Step 4; MS (ES⁻), m/e 418 & 418 [M-H].

15

Step 3: 1,1-Dimethylethyl 7-[(2-chloro-4-[(methylamino)carbonyl]phenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate

20

The title compound was prepared from 3-chloro-4-[(3-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl]oxy]benzoic acid (E267, Step 2) and methylamine using the method outlined in Example 264 Step 5 (82 mg, 52%); MS (ES⁺), m/e 431 & 433 [M+H]⁺.

25

Step 4: 3-Chloro-N-methyl-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yloxy)benzamide
The title compound was prepared from 1,1-dimethylethyl 7-[(2-chloro-4-[(methylamino)carbonyl]phenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate (E267, Step 3) using the method outlined in Example 264 Step 6 (54 mg, 94%); MS (ES⁺), m/e 331 & 333 [M+H]⁺.

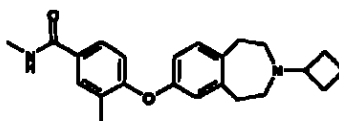
30

Step 5: 3-Chloro-4-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-methylbenzamide

35

The title compound was prepared from 3-chloro-N-methyl-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yloxy)benzamide (E267, Step 4) and cyclobutanone using the method outlined in Example 264 Step 7 (36 mg, 57%) MS (ES⁺), m/e 385 & 387 [M+H]⁺.

Example 268**4-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N,3-dimethylbenzamide (E268)**

88
89

Step 1: 1,1-Dimethylethyl 7-((2-methyl-4-((methyloxy)carbonyl)phenyl)oxy)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate

5 The title compound was prepared from 7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (PCT Int. Appl. (2002), WO 02/40471) and methyl 4-bromo-3-methylbenzoate using the method outlined in Example 128 (211 mg, 29%); NMR (CDCl₃) δ 1.49 (9H, s), 2.32 (3H, m), 2.86 (4H, m), 3.55 (4H, m), 3.89 (3H, s), 6.71-6.81 (3H, m), 7.08 (H, m), 7.80 (H, m), 7.94 (H, s)

10 **Step 2: 4-((3-((1,1-Dimethylethyl)oxy)carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-methylbenzoic acid**

The title compound was prepared from 1,1-dimethylethyl 7-((2-methyl-4-((methyloxy)carbonyl)phenyl)oxy)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate (E268, Step 1) using the method outlined in Example 264 Step 4; (247 mg, 94%) MS (ES⁻),
15 m/e 398 [M-H].

Step 3: 1,1-Dimethylethyl 7-((2-methyl-4-((methylamino)carbonyl)phenyl)oxy)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate

The title compound was prepared from 4-((3-((1,1-dimethylethyl)oxy)carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-methylbenzoic acid (E268, Step 2) and
20 methylamine using the method outlined in Example 264 Step 5 (136 mg, 53%); MS (ES⁺), m/e 411 [M+H]⁺.

Step 4: N,3-Dimethyl-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yloxy)benzamide

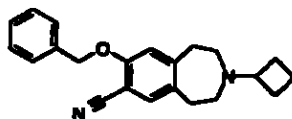
The title compound was prepared from 1,1-dimethylethyl 7-((2-methyl-4-((methylamino)carbonyl)phenyl)oxy)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate
25 (E268, Step 3) using the method outlined in Example 264 Step 6 (90 mg, 88%); MS (ES⁺), m/e 311 [M+H]⁺.

Step 5: 4-((3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy)-N,3-dimethylbenzamide

The title compound was prepared from N,3-dimethyl-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yloxy)benzamide (E268, Step 4) (90 mg, 0.29 mmol) and cyclobutanone (50
30 μl, 0.58 mmol) using the method outlined in Example 264 Step 7 (71 mg, 67%); MS (ES⁺), m/e 365 [M+H]⁺.

Example 269

35 **3-Cyclobutyl-8-((phenylmethyl)oxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-carbonitrile (E269)**

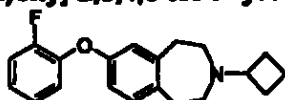


89
90

- A mixture of 3-cyclobutyl-7-iodo-8-[(phenylmethyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E228) (250mg, 0.58mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (33mg, 0.029mmol), copper (I) iodide (11mg, 0.058mmol) and sodium cyanide (56mg, 1.15mmol) in tetrahydrofuran (5 ml) was heated at reflux for 16 hours. The mixture was cooled and diluted with ethyl acetate, filtered through celite, washed with water then brine and dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was purified by reverse phase HPLC to afford the title compound; MS (ES+) *m/e* 333 [M+H]⁺.

Example 270

- 10 **3-Cyclobutyl-7-[(2-fluorophenyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E270)**

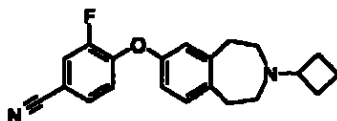


Example 270 (E270) was prepared from 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) and 2-fluoro iodobenzene using the method described for Example 128; MS (ES+) *m/e* 312 [M+H]⁺.

15

Example 271

4-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-fluorobenzonitrile (E271)

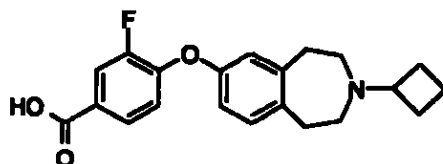


- 20 A mixture of 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-ol (E3) (100mg, 0.46mmol), 3,4-difluorobenzonitrile (70mg, 0.51mmol) and potassium carbonate (158mg, 1.15mmol) in dimethylsulfoxide (2ml) was heated at 85°C for 2 hours. The reaction mixture was cooled and applied to a SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute, 10 g) and washed with methanol and then a mixture of .880 ammonia/ methanol (1:9). The combined basic fractions were concentrated *in vacuo* to afford the title compound (E271). MS (ES+) *m/e* 337 [M+H]⁺.

25

Example 272

- 30 **4-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-fluorobenzoic acid (E272)**



4-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-fluorobenzonitrile (E271) (150mg, 0.45mmol) was dissolved in a mixture of ethanol (1ml) and water (1.5ml), treated with sodium hydroxide (50mg, 4.5mmol) and heated at reflux for 2 hours. The reaction

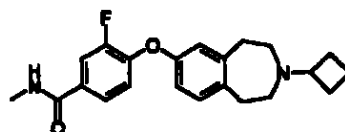
90
91

was then treated with acetic acid (0.39ml, 6.75mmol) and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (2: 18: 80) to afford the title compound. MS (ES+) m/e 356 $[M+H]^+$.

5

Example 273

4-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-fluoro-N-methylbenzamide (E273)

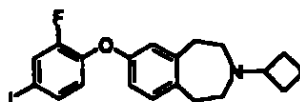


- 10 A solution of 4-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-fluorobenzoic acid (E272) (164mg, 0.38mmol) and O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (438mg, 1.15mmol) in dimethylformamide (2ml) was treated with diisopropyl ethylamine (0.40ml, 2.3mmol) followed by a 2M methylamine solution in tetrahydrofuran (2ml). The reaction was stirred at room temperature for 4 hours,
- 15 applied to a SCX ion exchange column (Varian bond-elute, 10g) and washed with methanol and then a mixture of .880 ammonia/ methanol, and the basic fractions concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (0.5: 4.5: 95) to afford the title compound. MS (ES+) m/e 369 $[M+H]^+$.

20

Example 274

3-Cyclobutyl-7-[(2-fluoro-4-iodophenyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E274)



- 25 **Step 1: 1,1-Dimethylethyl 7-[(2-fluoro-4-nitrophenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate**
3,4-difluoronitrobenzene (664mg, 4.18mmol) was added to a mixture of 7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-benzo[d]azepine-3-carboxylic acid *tert*-butyl ester (WO 02/40471) (1g, 3.8mmol) and potassium carbonate (1.3g, 9.49mmol) in dimethylformamide (10ml) and the reaction
- 30 heated at 130°C for 3 hours. The reaction was cooled, diluted with ethyl acetate, washed with water and then with a mixture of water : brine (1:1), dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of ethyl acetate : pentane (1:10) to afford the title compound. MS (ES+) m/e 303 $[M-COOtBu]^+$.
- 35 **Step 2: 1,1-Dimethylethyl 7-[(4-amino-2-fluorophenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate**
To a solution of 1,1-dimethylethyl 7-[(2-fluoro-4-nitrophenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate (E274, Step 1) (1.37g, 3.40mmol) in ethanol (25ml) was added

91
92

palladium on charcoal (10wt% palladium) (300mg) and the reaction was stirred at room temperature under hydrogen (1 atmosphere) for 3 hours. The reaction mixture was filtered through celite and concentrated *in vacuo* to afford the title compound. MS (ES+) *m/e* 273 [M- M-COOtBu]⁺.

5 **Step 3: 1,1-Dimethylethyl 7-[(2-fluoro-4-iodophenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate**

To a solution of 1,1-dimethylethyl 7-[(4-amino-2-fluorophenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate (E274, Step 2) (0.5g, 1.34mmol) and iodoform (1g, 2.69mmol) in tetrahydrofuran (10ml) was added dropwise *tert*-butyl nitrite (0.32ml, 2.69mmol). The
10 reaction was then heated at reflux for 1 hour, cooled and concentrated *in vacuo* and resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of ethyl acetate : pentane (1:10) to afford the title compound. MS (ES+) *m/e* 384 [M- COOtBu]⁺.

Step 4: 7-[(2-Fluoro-4-iodophenyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

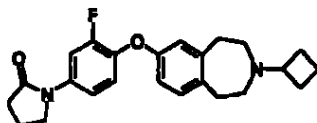
The title compound was prepared from 1,1-dimethylethyl 7-[(2-fluoro-4-iodophenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate (E274, Step 3) using an analogous
15 method to that described for Description 2 (D2). MS (ES+) *m/e* 384 [M+H]⁺.

Step 5: 3-Cyclobutyl-7-[(2-fluoro-4-iodophenyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

The title compound was prepared from 7-[(2-fluoro-4-iodophenyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E274, Step 4) using an analogous method to that described for
20 Example 1 (E1). MS (ES+) *m/e* 438 [M+H]⁺.

Example 275

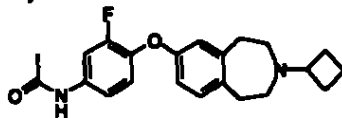
1-{4-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-fluorophenyl}-2-pyrrolidinone (E275)
25



The title product was prepared from 3-cyclobutyl-7-[(2-fluoro-4-iodophenyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E274) using an analogous method to that described for
30 Example 258 (E258). MS (ES+) *m/e* 395 [M+H]⁺.

Example 276

N-{4-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-fluorophenyl}acetamide (E276)



35 **Step 1: 1,1-Dimethylethyl 7-[(4-(acetylamino)-2-fluorophenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate**

92
93

To a solution of 1,1-dimethylethyl 7-[(4-amino-2-fluorophenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate (E274, Step 2) (250mg, 0.67mmol) in dichloromethane (10ml) was added triethylamine (0.19ml, 1.34mmol) and acetyl chloride (50 μ L, 0.74ml) and the reaction stirred at room temperature for 16 hours. The reaction was then diluted with dichloromethane and washed with a 3N aqueous solution of citric acid, then saturated sodium bicarbonate then water and the dichloromethane dried over sodium sulfate and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of ethyl acetate : pentane (1:1) to afford the title compound. MS (ES+) m/e 413 [M-H]⁻.

Step 2: N-{4-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-fluorophenyl}acetamide

The title compound was prepared from 1,1-dimethylethyl 7-[(4-(acetylamino)-2-fluorophenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate (E276, Step 1) via an analogous 2 step procedure described in Example 274 steps 4-5. MS (ES+) m/e 369 [M+H]⁺.

Example 277

Example 277 (E277) was prepared from 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) and the appropriate aromatic iodide indicated in the table using an analogous method to that described for Example 128 (E128):

Example	Aromatic iodide	LC/MS [M+H] ⁺
1-[3-(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-phenyl]-1-pyrrolidin-1-yl-methanone (E277)	1-[(3-Iodophenyl)carbonyl]pyrrolidine (D52)	391

Example 278

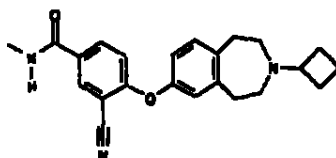
Example 278 (E278) was prepared from 5-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-2-pyridinecarboxylic acid (E187a) and the appropriate amine indicated in the table using an analogous method to that described for Example 177 (E177):

Example	Amine	LC/MS [M+H] ⁺
5-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-pyridinecarboxamide (E278)	Tetrahydro-2H-pyran-4-amine	422

Example 279

93
94

3-Cyano-4-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-methylbenzamide (E279)



Step 1: 3-Cyano-4-(methyloxy)benzoic acid

- 5 The title compound was prepared from methyl 3-cyano-4-(methyloxy)benzoate using the method of Example 264 Step 4; ¹H NMR (CDCl₃) 8.32 (1H, d), 8.29-8.27 (1H, dd), 7.06-7.04 (1H, d), 4.03 (3H, s).

Step 2: 3-Cyano-N-methyl-4-(methyloxy)benzamide

- 10 The title compound was prepared from 3-cyano-4-(methyloxy)benzoic acid (E279, Step 1), using the method of Example 264 Step 5; MS (ES+) m/e 191 [M+H]⁺.

Step 3: 3-Cyano-4-hydroxy-N-methylbenzamide

- 15 3-Cyano-N-methyl-4-(methyloxy)benzamide (E279, Step 2) (346 mg, 1.82 mmol), was dissolved in dry dichloromethane (10 ml), cooled to 0 °C and treated with boron tribromide (1M solution in dichloromethane) (9.11 ml, 9.11 mmol). The mixture was stirred for 30 minutes, allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The mixture was cooled in an ice bath, treated with water added dropwise and then allowed to warm to room temperature. The mixture was poured onto 2M hydrochloric acid (10 ml) and extracted with ethyl acetate. The ethyl acetate layers were combined, dried under magnesium sulfate and evaporated *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of ethyl acetate dichloromethane (1:1) to afford the title compound (86 mg); MS (ES+) m/e 177 [M+H]⁺.

Step 4: 1,1-Dimethylethyl 7-[(2-cyano-4-[(methylamino)carbonyl]phenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate

- 25 The title compound was prepared from 3-cyano-4-hydroxy-N-methylbenzamide (E279, Step 3) and (3-[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)boronic acid (E264, Step 2), using the method of Example 264 Step 3; MS (ES+) m/e 322 [(M+H) - CO₂]⁺.

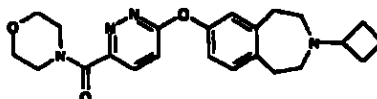
Step 5: 3-Cyano-N-methyl-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yloxy)benzamide

- 30 The title compound was prepared from 1,1-dimethylethyl 7-[(2-cyano-4-[(methylamino)carbonyl]phenyl)oxy]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-carboxylate (E279, Step 4) using the method of Example 264 Step 6; MS (ES+) m/e 322 [M+H]⁺.

Step 6: 3-Cyano-4-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-methylbenzamide

- 35 The title compound was prepared from 3-cyano-N-methyl-4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yloxy)benzamide (E279, Step 5), using the method of Example 264 Step 7; MS (ES+) m/e 376 [M+H]⁺.

Example 280

94
95**3-Cyclobutyl-7-[[6-(4-morpholinylcarbonyl)-3-pyridazinyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E280)****Step 1: 4-[[6-Chloro-3-pyridazinyl]carbonyl]morpholine**

- 5 A mixture of 6-oxo-1,8-dihydro-3-pyridazinecarboxylic acid (A.E Mourad et al J. Het. Chem 1992; 29 (6), 1583-1592; 0.5g) in phosphorus oxychloride (2ml) was heated under reflux for 2h. Excess phosphorus oxychloride was evaporated and THF (5ml) added to the residue. The solution was then cooled to 0°C and triethylamine (1.1ml) added, followed by morpholine (1.87ml). The mixture was allowed to warm to room temperature, stirred for 16h
- 10 then diluted with ethyl acetate (10ml) and filtered. The filtrate was evaporated and purified by chromatography on silica gel, eluting with ethyl acetate to afford the title compound; MS (ES+) m/e 228 [M+H]⁺.

Step 2: 3-Cyclobutyl-7-[[6-(4-morpholinylcarbonyl)-3-pyridazinyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

- 15 A mixture of 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-ol (E3) (84mg, 0.385 mmol), 4-[[6-chloro-3-pyridazinyl]carbonyl]morpholine (E280, Step 1) (70mg, 0.308mmol) and potassium carbonate (85 mg, 0.816 mmol) in dry acetone (3 ml) was heated at 140 °C for 2x15 mins. (300W) in a microwave reactor. The cooled reaction mixture was filtered, concentrated *in vacuo*. and Purified by column chromatography on silica gel, eluting with a
- 20 mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (0.5:4.5 :190) to afford the title compound; MS (ES+) m/e 409 [M+H]⁺.

Examples 281 - 282

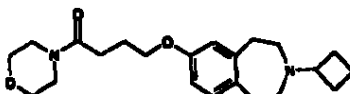
- Examples 281- 282 (E281-282) were prepared from 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine-7-ol (E3) and 6-oxo-1,8-dihydro-3-pyridazinecarboxylic acid using the
- 25 appropriate amine as indicated in the table using the two step procedure as described for Example 280:

Example	Amine	LC/MS (M+H ⁺)
6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-methyl-3-pyridazinecarboxamide (E281)	Methylamine	353
6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-N-ethyl-N-methyl-3-pyridazinecarboxamide (E282)	Ethyl(methyl)amine	381

- 30 **Example 283**

95
96

3-Cyclobutyl-7-[[4-(4-morpholinyl)-4-oxobutyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E283)



Step 1: 4-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]butanoic acid

5 Ethyl 4-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]butanoate (E167a) (2.2 g, 6.6 mmol) was dissolved in methanol (40 ml) and treated with 2N sodium hydroxide (10.0 ml). After stirring at reflux for 1 hour, the reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated *in vacuo*. The crude mixture was applied to a SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute) and washed with water and then methanol. The organic fractions were reduced *in vacuo* to afford the title compound (E283); MS (ES+) m/e 304 [M+H]⁺.

Step 2: 3-Cyclobutyl-7-[[4-(4-morpholinyl)-4-oxobutyl]oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine

15 4-[(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]butanoic acid (E283, Step 1) (0.15g, 0.50mmole) was dissolved in dry dichloromethane (5ml) and dry dimethylformamide (2ml) was treated with 1-hydroxybenzotriazole hydrate (0.14g, 1.0mmole) and N-cyclohexylcarbodiimide, N'-methyl polystyrene HL (0.53g, 1.0mmol, 1.7mmol/g) and stirred for 45 minutes. Morpholine (0.058ml, 0.65mmol) was added and the mixture stirred for 3 hours at ambient temperature. The crude reaction mixture was applied to a SCX ion exchange cartridge (Varian bond-elute) and washed with water, methanol and then a mixture of .880 ammonia:methanol (1:9). The combined basic fractions were reduced *in vacuo*. The resulting residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of .880 ammonia: methanol: dichloromethane (0.5:4.5:95 to 1: 9: 90) to afford the title compound (E283); MS (ES+) m/e 373 [M+H]⁺.

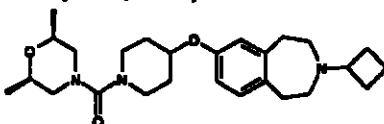
Examples 284-285

Examples 284-285 (E284-285) were prepared from 3-cyclobutyl-7-(piperidin-4-yloxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine (E8) and the appropriate acid as indicated in the table using an analogous method to that described for Example 13 (E13):

Example	Acid	LC/MS (M+H ⁺)
3-Cyclobutyl-7-[(1-[[4-(4-morpholinyl)phenyl]carbonyl]-4-piperidinyl]oxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E284)	4-(4-Morpholinyl)-benzoic acid	490
3-Cyclobutyl-7-[(1-(cyclopropylacetyl)-4-piperidinyl]oxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine (E285)	Cyclopropylacetic acid	383

96
97**Example 286**

3-Cyclobutyl-7-[(1-[(2*R*,6*S*)-2,6-dimethyl-4-morpholinyl]carbonyl]-4-piperidinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine (E286)

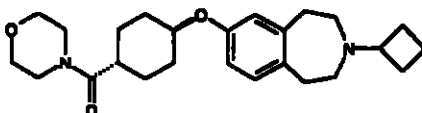


5

Example 286 (E286) was prepared from 3-cyclobutyl-7-(piperidin-4-yloxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepine (E6) and *cis*-2,6-dimethylmorpholine using the method described for Example 61 (E61); MS (ES+) *m/e* 442 [M+H]⁺.

Example 287

3-Cyclobutyl-7-[(*trans*-4-(4-morpholinylcarbonyl)cyclohexyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine (E287)



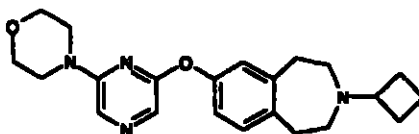
15

Example 287 (E287) was prepared from 3-cyclobutyl-7-(piperidin-4-yloxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepine (E6) and *cis*-4-(4-morpholinylcarbonyl)-cyclohexanol (D55) using the method described for Example 5a (E5a); MS (ES+) *m/e* 413 [M+H]⁺.

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

Example 288

3-Cyclobutyl-7-[(6-(4-morpholinyl)-2-pyrazinyl)oxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine (E288)



Example (E288) was prepared from 3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-benzo[d]azepin-7-ol (E3) and 4-(6-chloro-2-pyrazinyl)morpholine [Zagulyaeva, O.A., J. Org. Chem. USSR, EN, 14; 1978; 377-380] using an analogous method to that described for Example 242 (E242); MS (ES+) *m/e* 381 [M+H]⁺.

Biological Data

A membrane preparation containing histamine H3 receptors may be prepared in accordance with the following procedures:

35

97
98**(I) Generation of histamine H3 cell line**

DNA encoding the human histamine H3 gene (Huvar, A. *et al.* (1999) *Mol. Pharmacol.* 55(6), 1101-1107) was cloned into a holding vector, pCDNA3.1 TOPO (InVitrogen) and its
5 cDNA was isolated from this vector by restriction digestion of plasmid DNA with the enzymes BamH1 and Not-1 and ligated into the inducible expression vector pGene (InVitrogen) digested with the same enzymes. The GeneSwitch™ system (a system where
10 in transgene expression is switched off in the absence of an inducer and switched on in the presence of an inducer) was performed as described in US Patent nos: 5,384,791; 5,874,534; and 5,935,934. Ligated DNA was transformed into competent DH5α E. coli host bacterial cells and plated onto Luria Broth (LB) agar containing Zeocin™ (an antibiotic which allows the selection of cells expressing the sh ble gene which is present on pGene and pSwitch) at 50µg ml⁻¹. Colonies containing the re-ligated plasmid were identified by restriction analysis. DNA for transfection into mammalian cells was prepared from 250ml
15 cultures of the host bacterium containing the pGeneH3 plasmid and isolated using a DNA preparation kit (Qiagen Midi-Prep) as per manufacturers guidelines (Qiagen). CHO K1 cells previously transfected with the pSwitch regulatory plasmid (InVitrogen) were seeded at 2x10⁶ cells per T75 flask in Complete Medium, containing Hams F12 (GIBCOBRL, Life Technologies) medium supplemented with 10% v/v dialysed foetal bovine serum, L-glutamine, and hygromycin (100µg ml⁻¹), 24 hours prior to use. Plasmid DNA was
20 transfected into the cells using Lipofectamine plus according to the manufacturers guidelines (InVitrogen). 48 hours post transfection cells were placed into complete medium supplemented with 500µg ml⁻¹ Zeocin™. 10-14 days post selection 10nM Mifepristone (InVitrogen), was added to the culture medium to induce the expression of the receptor. 18 hours post induction cells were detached from the flask using ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA; 1:5000; InVitrogen), following several washes with phosphate buffered saline pH 7.4 and resuspended in Sorting Medium containing Minimum Essential Medium (MEM), without phenol red, and supplemented with Earles salts and 3% Foetal Clone II (Hyclone).
25 Approximately 1x 10⁷ cells were examined for receptor expression by staining with a rabbit polyclonal antibody, 4a, raised against the N-terminal domain of the histamine H3 receptor, incubated on ice for 60 minutes, followed by two washes in sorting medium. Receptor bound antibody was detected by incubation of the cells for 60 minutes on ice with a goat anti rabbit antibody, conjugated with Alexa 488 fluorescence marker (Molecular Probes). Following two further washes with Sorting Medium, cells were filtered through a 50µm Filcon™ (BD Biosciences) and then analysed on a FACS Vantage SE Flow Cytometer fitted with an Automatic Cell Deposition Unit. Control cells were non-induced cells treated in a similar manner. Positively stained cells were sorted as single cells into 96-well plates, containing Complete Medium containing 500µg ml⁻¹ Zeocin™ and allowed to
35 expand before reanalysis for receptor expression via antibody and ligand binding studies. One clone, 3H3, was selected for membrane preparation.
40

98
99**(II) Membrane preparation from cultured cells**

All steps of the protocol are carried out at 4°C and with pre-cooled reagents. The cell pellet is resuspended in 10 volumes of buffer A2 containing 50mM N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid (HEPES) (pH 7.40) supplemented with 10e-4M leupeptin (acetyl-leucyl-leucyl-arginal; Sigma L2884), 25µg/ml bacitracin (Sigma B0125), 1mM ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA), 1mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) and 2x10e-6M pepstain A (Sigma). The cells are then homogenised by 2 x 15 second bursts in a 1 litre glass Waring blender, followed by centrifugation at 500g for 20 minutes. The supernatant is then spun at 48,000g for 30 minutes. The pellet is resuspended in 4 volumes of buffer A2 by vortexing for 5 seconds, followed by homogenisation in a Dounce homogeniser (10-15 strokes). At this point the preparation is aliquoted into polypropylene tubes and stored at -70°C.

Compounds of the invention may be tested for in vitro biological activity in accordance with the following assays:

(I) Histamine H3 binding assay

For each compound being assayed, in a white walled clear bottom 96 well plate, is added:-

- (a) 10µl of test compound (or 10µl of iodophenpropit (a known histamine H3 antagonist) at a final concentration of 10mM) diluted to the required concentration in 10% DMSO;
 - (b) 10µl ¹²⁵I 4-[3-(4-iodophenylmethoxy)propyl]-1H-imidazolium (iodoproxyfan) (Amersham; 1.85MBq/µl or 50µCi/ml; Specific Activity ~2000Ci/mmol) diluted to 200pM in assay buffer (50mM Tris(hydroxymethyl)aminomethane buffer (TRIS) pH 7.4, 0.5mM ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA)) to give 20pM final concentration; and
 - (c) 80µl bead/membrane mix prepared by suspending Scintillation Proximity Assay (SPA) bead type WGA-PVT at 100mg/ml in assay buffer followed by mixing with membrane (prepared in accordance with the methodology described above) and diluting in assay buffer to give a final volume of 80µl which contains 7.5µg protein and 0.25mg bead per well - mixture was pre-mixed at room temperature for 60 minutes on a roller.
- The plate is shaken for 5 minutes and then allowed to stand at room temperature for 3-4 hours prior to reading in a Wallac Microbeta counter on a 1 minute normalised tritium count protocol. Data was analysed using a 4-parameter logistic equation.

(II) Histamine H3 functional antagonist assay

For each compound being assayed, in a white walled clear bottom 96 well plate, is added:-

- (a) 10µl of test compound (or 10µl of guanosine 5'- triphosphate (GTP) (Sigma) as non-specific binding control) diluted to required concentration in assay buffer (20mM N-2-Hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid (HEPES) + 100mM NaCl + 10mM MgCl₂, pH7.4 NaOH);
- (b) 80µl bead/membrane/GDP mix prepared by suspending wheat germ agglutinin-polyvinyltoluene (WGA-PVT) scintillation proximity assay (SPA) beads at 100mg/ml in assay buffer followed by mixing with membrane (prepared in accordance with the

99
100

methodology described above) and diluting in assay buffer to give a final volume of 60 μ l which contains 10 μ g protein and 0.5mg bead per well – mixture is pre-mixed at 4°C for 30 minutes on a roller and just prior to addition to the plate, 10 μ M final concentration of guanosine 5' diphosphate (GDP) (Sigma; diluted in assay buffer) is added;

- 5 The plate is incubated at room temperature to equilibrate antagonist with receptor/beads by shaking for 30 minutes followed by addition of:
- (c) 10 μ l histamine (Tocris) at a final concentration of 0.3 μ M; and
 - (d) 20 μ l guanosine 5' [γ 35-S] thiotriphosphate, triethylamine salt (Amersham; radioactivity concentration = 37kBq/ μ l or 1mCi/ml; Specific Activity 1160Ci/mmol) diluted to
- 10 1.9nM in assay buffer to give 0.38nM final.
- The plate is then incubated on a shaker at room temperature for 30 minutes followed by centrifugation for 5 minutes at 1500 rpm. The plate is read between 3 and 6 hours after completion of centrifuge run in a Wallac Microbeta counter on a 1 minute normalised tritium count protocol. Data is analysed using a 4-parameter logistic equation. Basal activity used
- 15 as minimum i.e. histamine not added to well.

Results

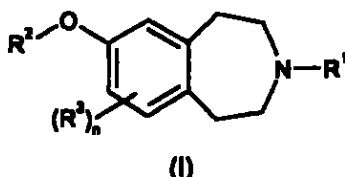
- The compounds of Examples E1-3, E5-149, E151-230, E233-235, E237-256, E258, E260-270, E273 and E275-288 were tested in the histamine H3 functional antagonist assay and
- 20 exhibited antagonism in the following range: 6.5-10.5 pK_b. More particularly, the compounds of Examples 1, 52, 121, 125 and 217 exhibited antagonism in the following range: 9.0-10.5 pK_b. Yet more particularly, the compound of Example 121 exhibited antagonism > 9.5 pK_b.

25

100
101

CLAIMS:

1. A compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



wherein:

R¹ represents -C₃₋₇ cycloalkyl optionally substituted by C₁₋₃ alkyl;

R² represents hydrogen, -C₁₋₆ alkyl, -X-C₃₋₆ cycloalkyl, -X-aryl, -X-heterocyclyl, -X-heteroaryl, -X-C₃₋₆ cycloalkyl-Y-C₃₋₆ cycloalkyl, -X-C₃₋₆ cycloalkyl-Y-aryl, -X-C₃₋₆ cycloalkyl-Y-heteroaryl, -X-C₃₋₆ cycloalkyl-Y-heterocyclyl, -X-aryl-Y-C₃₋₆ cycloalkyl, -X-aryl-Y-aryl, -X-aryl-Y-heteroaryl, -X-aryl-Y-heterocyclyl, -X-heteroaryl-Y-C₃₋₆ cycloalkyl, -X-heteroaryl-Y-aryl, -X-heteroaryl-Y-heteroaryl, -X-heteroaryl-Y-heterocyclyl, -X-heterocyclyl-Y-C₃₋₆ cycloalkyl, -X-heterocyclyl-Y-aryl, -X-heterocyclyl-Y-heteroaryl, -X-heterocyclyl-Y-heterocyclyl;

X represents a bond or C₁₋₆ alkyl;

Y represents a bond, C₁₋₆ alkyl, CO, COC₂₋₆ alkenyl, O or SO₂;

R³ represents halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, cyano, amino or trifluoromethyl;

n is 0, 1 or 2;

wherein said alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R² may be optionally substituted by one or more substituents (eg. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, nitro, =O, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, fluoromethoxy, difluoromethoxy, C₁₋₆ alkyl, pentafluoroethyl, C₁₋₆ alkoxy, arylC₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkylthio, C₁₋₆ alkoxyC₁₋₆ alkyl, C₃₋₇ cycloalkylC₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkanoyl, C₁₋₆ alkoxycarbonyl, C₁₋₆ alkylsulfonyl, C₁₋₆ alkylsulfinyl, C₁₋₆ alkylsulfonyloxy, C₁₋₆ alkylsulfonylC₁₋₆ alkyl, sulfonyl, arylsulfonyl, arylsulfonyloxy, arylsulfonylC₁₋₆ alkyl, aryloxy, C₁₋₆ alkylsulfonamido, C₁₋₆ alkylamino, C₁₋₆ alkylamido, -R⁴, -CO₂R⁴, -COR⁴, C₁₋₆ alkylsulfonamidoC₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylamidoC₁₋₆ alkyl, arylsulfonamido, arylcarboxamido, arylsulfonamidoC₁₋₆ alkyl, arylcarboxamidoC₁₋₆ alkyl, aroyl, aroylC₁₋₆ alkyl, arylC₁₋₆ alkanoyl, or a group -NR⁵R⁶, -C₁₋₆ alkyl-NR⁵R⁶, -C₃₋₆ cycloalkyl-NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -OCONR⁵R⁶, -NR⁵CO₂R⁶, -NR⁵CONR⁵R⁶ or -SO₂NR⁵R⁶ (wherein R⁴, R⁵ and R⁶ independently represent hydrogen, C₁₋₆ alkyl, -C₃₋₆ cycloalkyl, -C₁₋₆ alkyl-C₃₋₆ cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl or -NR⁵R⁶ may represent a nitrogen containing heterocyclyl group, wherein said R⁴, R⁵ and R⁶ groups may be optionally substituted by one or more substituents (eg. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, cyano, amino, =O or trifluoromethyl); or solvates thereof.

101
102

2. A compound of formula (I) as defined in claim 1 wherein R^1 represents unsubstituted cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl.

3. A compound of formula (I) as defined in claim 2 wherein R^1 represents unsubstituted cyclobutyl.

4. A compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 3 wherein R^2 represents:

hydrogen;

-C₁₋₆ alkyl optionally substituted by a -CO₂R⁴ or -CONR⁵R⁶ group;

-X-C₃₋₆ cycloalkyl-Y-heterocyclyl;

-X-aryl-Y-C₃₋₆ cycloalkyl;

-X-aryl optionally substituted by one or two halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, -CO₂R⁴, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -SO₂NR⁵R⁶ or cyano groups;

-X-aryl-Y-heterocyclyl optionally substituted by one or two =O, halogen or R⁴ groups;

-X-heteroaryl optionally substituted by one or two halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, cyano, nitro, -OR⁴, -COR⁴, -CO₂R⁴, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -CONR⁵R⁶ or =O groups;

-X-heteroaryl-Y-aryl optionally substituted by a C₁₋₆ alkylsulfonyl or -NR⁵COR⁶ group;

-X-heteroaryl-Y-heteroaryl optionally substituted by a C₁₋₆ alkyl group;

-X-heteroaryl-Y-heterocyclyl optionally substituted by one or two =O, C₁₋₆ alkyl, -OR⁴ or halogen groups;

-X-heteroaryl-Y-heterocyclyl optionally substituted by one or two =O, C₁₋₆ alkyl, -OR⁴ or halogen groups;

-X-heterocyclyl optionally substituted by a C₁₋₆ alkylsulfonyl, C₁₋₆ alkoxy, carbonyl, -CO₂R⁴, -COR⁴ or -COR⁵R⁶ group;

-X-heterocyclyl-Y-aryl optionally substituted by a halogen, cyano, C₁₋₆ alkylsulfonyl, R⁴ or -CONR⁵R⁶ group;

-X-heterocyclyl-Y-heterocyclyl optionally substituted by one or two =O or R⁴ groups;

-X-heterocyclyl-Y-C₃₋₆ cycloalkyl; or

-X-heterocyclyl-Y-heteroaryl optionally substituted by one or two C₁₋₆ alkyl, =O, cyano or -CONR⁵R⁶ groups.

5. A compound of formula (I) as defined in claim 4 wherein R^2 represents

-X-aryl optionally substituted by one or two halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, -CO₂R⁴, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -SO₂NR⁵R⁶ or cyano groups;

-X-aryl-Y-heterocyclyl optionally substituted by one or two =O, halogen or R⁴ groups;

-X-heteroaryl optionally substituted by one or two halogen, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, cyano, nitro, -OR⁴, -CO₂R⁴, -COR⁴, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -CONR⁵R⁶ or =O groups;

102
103

-X-heteroaryl-Y-heterocyclyl optionally substituted by one or two =O, C₁₋₄ alkyl, -OR⁴ or halogen groups; or

-X-heterocyclyl-Y-heterocyclyl optionally substituted by one or two =O or R⁴ groups.

- 5 6. A compound of formula (I) as defined in claim 5 wherein R² represents:
-X-aryl optionally substituted by one or two halogen, C₁₋₄ alkoxy, -CONR⁵R⁶, -
NR⁵COR⁶ or cyano groups;
-X-aryl-Y-heterocyclyl optionally substituted by one or two =O or halogen groups;
unsubstituted -X-heterocyclyl-Y-heterocyclyl;
10 -X-heteroaryl optionally substituted by CON(H)(Me)); or
-X-heteroaryl-Y-heterocyclyl wherein said heterocyclyl group is optionally
substituted by an =O group.
7. A compound of formula (I) as defined in claim 6 wherein R² represents:
15 -phenyl optionally substituted by one or two fluorine, methoxy, -CON(H)(Me), -
NHCOMe or cyano groups;
-phenyl-pyrrolidinyl optionally substituted by one or two =O or fluorine groups;
unsubstituted -piperidinyl-CO-morpholinyl;
-2-pyridinyl or -2-pyrazinyl optionally substituted by CON(H)(Me); or
20 -2-pyridinyl-N-pyrrolidinyl wherein said pyrrolidinyl group is optionally substituted by
an =O group.
8. A compound of formula (I) as defined in claim 7 wherein R² represents 4-
methylaminocarbonylpyridin-2-yl.
25
9. A compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 8 wherein X
represents a bond or -CH₂-.
10. A compound of formula (I) as defined in claim 9 wherein X represents a bond.
30
11. A compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 6, 9 or 10 wherein Y
represents a bond, CO, SO₂ or -CO-CH=CH-.
12. A compound of formula (I) as defined in claim 11 wherein Y represents a bond.
35
13. A compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 5 or 9 to 12 wherein
R⁴ represents hydrogen, C₁₋₄ alkyl, -C₁₋₄ alkyl-C₂₋₄ cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl
optionally substituted by a halogen or C₁₋₄ alkoxy group.
- 40 14. A compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 5 or 9 to 12 wherein
R⁴ and R⁶ independently represent hydrogen, C₁₋₄ alkyl, -C₂₋₄ cycloalkyl, -C₁₋₄ alkyl-C₂₋₄
cycloalkyl, aryl or heterocyclyl optionally substituted by a halogen, cyano or C₁₋₄ alkoxy

103
104

group or $-NR^5R^6$ represents a nitrogen containing heterocyclyl group optionally substituted by one or two $=O$ groups.

5 15. A compound of formula (I) as defined in claim 14 wherein R^5 and R^6 independently represent hydrogen, C_{1-6} alkyl, $-C_{3-6}$ cycloalkyl or $-C_{1-6}$ alkyl- C_{3-6} cycloalkyl.

16. A compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 15 wherein n represents 0 or 1.

10 17. A compound of formula (I) as defined in claim 16 wherein n represents 1 and R^3 represents a halogen atom or a cyano group.

18. A compound of formula (I) as defined in claim 16 wherein n represents 0.

15 19. A compound according to claim 1 which is a compound of formula E1-E288 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. A compound of formula (I) as defined in claim 1 which is:
5-(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-pyrazine-2-carboxylic acid
20 methyl amide; or
1-{6-[(3-Cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-yl)oxy]-3-pyridinyl}-2-pyrrolidinone;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25 21. A compound of formula (I) as defined in claim 1 which is 6-(3-cyclobutyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yloxy)-N-methyl-nicotinamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30 22. A pharmaceutical composition which comprises the compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 21 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

23. A compound as defined in any one of claims 1 to 21 for use in therapy.

35 24. A compound as defined in any one of claims 1 to 21 for use in the treatment of neurological diseases.

40 25. Use of a compound as defined in any one of claims 1 to 21 in the manufacture of a medicament for the treatment of neurological diseases.

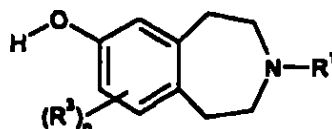
104
105

26. A method of treatment of neurological diseases which comprises administering to a host in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 21 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5 27. A pharmaceutical composition for use in the treatment of neurological diseases which comprises the compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 21 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

10 28. A process for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises:

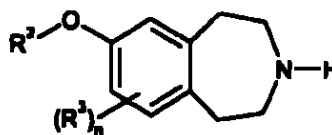
(a) reacting a compound of formula (II)



(II)

15 wherein R^1 , R^2 and n are as defined in claim 1, with a compound of formula R^2-L^1 , wherein R^2 is as defined in claim 1 for R^2 or a group convertible thereto and L^1 represents a suitable leaving group such as a halogen atom or an optionally activated hydroxyl group;

20 (b) reacting a compound of formula (III)



(III)

25 wherein R^2 , R^3 and n are as defined in claim 1, with a compound of formula R^1-L^2 , wherein R^1 is as defined in claim 1 for R^1 or a group convertible thereto and L^2 represents a suitable leaving group such as a halogen atom; or

30 (c) reacting a compound of formula (III) as defined in claim 1, with a ketone of formula $R^1=O$, wherein R^1 is as defined in claim 1 for R^1 or a group convertible thereto; or

(d) deprotecting a compound of formula (I) which is protected; and

35 (e) interconversion to other compounds of formula (I).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/14556

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/55 C07D223/16 C07D401/12 C07D403/12 A61P25/00
C07D401/14 C07D413/14 C07D417/14 C07D409/14 C07D417/12
C07D409/12 C07D413/12 C07D471/04 C07D491/04 C07D403/14

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, 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 class No.
A	WO 00/06254 A (SCHUNACK WALTER G ; SIGURD ELZ (DE); STARK HOLGER (DE); BIOPROJET SOC) 10 February 2000 (2000-02-10) claims 1,16,75	1-28
X	WO 01/87834 A (ASO KAZUYOSHI ; ISHIHARA YUJI (JP); SUZUKI NOBUHIRO (JP); TAKEKAWA SHI) 22 November 2001 (2001-11-22) cited in the application the whole document ----- -/--	1-6, 9-18, 22-28

☒ 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
- *C* 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* documents referring 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 combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *S* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 April 2004

Date of mailing of the international search report

29/04/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5010 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 03/14556

106
107

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	EP 1 283 199 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 12 February 2003 (2003-02-12) page 26, line 21 page 42, line 37 - line 51 claims 1, 18, 23, 30 paragraph '0111! paragraph '0128! paragraph '0133! paragraph '0234! -----	1-6, 9-18, 22-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/14556

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0006254	A	10-02-2000	EP	0978512 A1	09-02-2000
			EP	0982300 A2	01-03-2000
			AU	5511999 A	21-02-2000
			CA	2321881 A1	10-02-2000
			WO	0006254 A2	10-02-2000
			EP	1100503 A2	23-05-2001
			JP	2002521463 T	16-07-2002
WO 0187834	A	22-11-2001	AU	5673301 A	26-11-2001
			CA	2408913 A1	22-11-2001
			EP	1283199 A1	12-02-2003
			WO	0187834 A1	22-11-2001
			JP	2002371059 A	26-12-2002
			US	2003158177 A1	21-08-2003
EP 1283199	A	12-02-2003	AU	5673301 A	26-11-2001
			CA	2408913 A1	22-11-2001
			EP	1283199 A1	12-02-2003
			WO	0187834 A1	22-11-2001
			JP	2002371059 A	26-12-2002
			US	2003158177 A1	21-08-2003

107
108

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 03/14556

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 claim 26 is 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 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

The International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

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.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**Derivados de benzodiazepina para el tratamiento de desordenes
neuroológicos.**

La presente invención se refiere a nuevos derivados de benzazepina que tienen actividad farmacológica, a procesos para su preparación, a composiciones que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

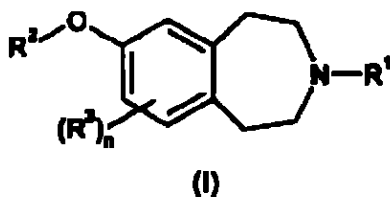
Los documentos JP 2001226269 y WO 00/23437 (Takeda Chem. Ind. Ltd) describen una serie de derivados de benzazepina que se afirma que son útiles en el tratamiento de la obesidad. Los documentos DE 2207430, US 4.210.749 y FR 2171879 (Pennwalt Corp) y el documento GB 1268243 (Wallace and Tiernan Inc.) describen todos ellos una serie de derivados de benzazepina que se afirma que son antagonistas de narcóticos (como morfina o codeína), y también antihistaminas y agentes anticolinérgicos. El documento WO 02/14513 (Takeda Chem. Ind. Ltd) describe una serie de derivados de benzazepina con actividad GPR12 que se afirma que son útiles en el tratamiento del trastorno del déficit en la atención, la narcolepsia o la ansiedad. El documento WO 02/02530 (Takeda Chem. Ind. Ltd) describe una serie de derivados de benzazepina como antagonistas de GPR14 que se afirma que son útiles en el tratamiento de la hipertensión, la aterosclerosis y el infarto cardíaco. El documento WO 01/03680 (Isis Innovation Ltd) describe una serie de derivados de benzazepina que se afirma que son agentes eficaces en la preparación de células para el trasplante, además de la inhibición de enfermedades como la diabetes. El documento WO 00/21951 (SmithKline Beecham plc) describe una serie de derivados de tetrahydrobenzazepina como moduladores de los receptores de dopamina D3 que se afirma que son útiles como agentes antipsicóticos. El documento WO 01/87834 (Takeda Chem. Ind. Ltd) describe una serie de derivados de benzazepina como antagonistas de MCH que se afirma que son útiles en el tratamiento de la obesidad. El documento WO 02/15934 (Takeda Chem. Ind. Ltd) describe una serie de derivados de benzazepina como antagonistas del receptor de urotensina II que se afirma que son útiles en el tratamiento de

derivados de benzazepina como antagonistas del receptor de urotensina II que se afirma que son útiles en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

El receptor de histamina H3 se expresa predominantemente en el sistema nervioso central (SNC) de mamíferos, con una expresión mínima en tejidos periféricos, excepto en algunos nervios simpáticos (Leurs et al. (1998), Trends Pharmacol. Sci., 19, 177-183). La activación de los receptores de H3 por agonistas selectivos o histamina produce la inhibición de la liberación de neurotransmisores de una diversidad de diferentes poblaciones de nervios, incluyendo neuronas histaminérgicas y colinérgicas (Schlicker et al. (1994), Fundam. Clin. Pharmacol. 8, 128-137). Además, estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que antagonistas de H3 pueden facilitar la liberación de neurotransmisores en áreas del cerebro como la corteza cerebral y el hipocampo, importantes para la cognición (Onodera et al. (1998), en: The Histamine H3 receptor, ed. Leurs y Timmerman, pp. 255-267, Elsevier Science B.V.). Además una serie de informes en la bibliografía han demostrado las propiedades potenciadoras de la cognición de los antagonistas de H3 (por ejemplo, tioperamida, clobenpropit, ciproxifano y GT-2331) en modelos de roedor incluyendo la tarea de cinco elecciones, reconocimiento de objetos, laberinto más complicado, adquisición de nuevas tareas y evitación pasiva (Giovanni et al. (1999), Behav. Brain Res., 104, 147-155). Estos datos sugieren que nuevos antagonistas de H3 y/o agonistas inversos, como la serie actual, puede ser útiles para el tratamiento de deterioros cognitivos en enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer y trastornos neurodegenerativos.

La presente invención proporciona, en un primer aspecto, un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable:

112



en la cual:

R¹ representa -cicloalquilo C₃₋₇ opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₃;

5 R² representa hidrógeno, -alquilo C₁₋₆, -X-cicloalquilo C₃₋₈, -X-arilo, -X-heterociclilo, -X-heteroarilo, -X-cicloalquil C₃₋₈-Y-cicloalquilo C₃₋₈, -X-cicloalquil C₃₋₈-Y-arilo, -X-cicloalquil C₃₋₈-Y-heteroarilo, -X-cicloalquil C₃₋₈-Y-heterociclilo, -X-aril-Y-cicloalquilo C₃₋₈, -X-aril-Y-arilo,
10 -X-aril-Y-heteroarilo, -X-aril-Y-heterociclilo, -X-heteroaril-Y-cicloalquilo C₃₋₈, -X-heteroaril-Y-arilo, -X-heteroaril-Y-heteroarilo, -X-heteroaril-Y-heterociclilo, -X-heterociclil-Y-cicloalquilo C₃₋₈, -X-heterociclil-Y-arilo, -X-heterociclil-Y-heteroarilo, -X-heterociclil-Y-heterociclilo;

15 X representa un enlace o alquilo C₁₋₆;

Y representa un enlace, alquilo C₁₋₆, CO, CO(alquenoilo C₂₋₆), O o SO₂;

R³ representa halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, amino o trifluorometilo;

20 n es 0, 1 ó 2;

en la que dichos grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R² pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismo o diferentes, y que se
25 seleccionan del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, =O, trifluorometilo, trifluorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, alquilo C₁₋₆, pentafluoroetilo, alcoxi C₁₋₆, aril(alcoxi C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)tio, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₇)alcoxi C₁₋₆, alcanofilo C₁₋₆,
30 (alcoxi C₁₋₆)carbonilo, (alquil C₁₋₆)sulfonilo, (alquil C₁₋

112
113

6) sulfinilo, (alquil C₁₋₆) sulfoniloxi, (alquil C₁₋₆) sulfonil(alquilo C₁₋₆), sulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfoniloxi, arilsulfonil(alquilo C₁₋₆), ariloxi, (alquil C₁₋₆) sulfonamido, (alquil C₁₋₆) amino, (alquil C₁₋₆) amido, -R⁴, -
5 CO₂R⁴, -COR⁴, (alquil C₁₋₆) sulfonamido(alquilo C₁₋₆), (alquil C₁₋₆) amido(alquilo C₁₋₆), arilsulfonamido, arilcarboxamido, arilsulfonamido(alquilo C₁₋₆), arilcarboxamido(alquilo C₁₋₆), aroflo, arofl(alquilo C₁₋₆), aril(alcanoflo C₁₋₆), o un grupo -NR⁵R⁶, -alquil C₁₋₆-NR⁵R⁶, -cicloalquil C₃₋₈-NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -
10 NR⁵COR⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -OCONR⁵R⁶, -NR⁵CO₂R⁶, -NR⁴CONR⁵R⁶ o -SO₂NR⁵R⁶ (en los que R⁴, R⁵ y R⁶ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, -alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heterociclilo o heteroarilo, o -NR⁵R⁶ puede representar un grupo heterociclilo que contiene
15 nitrógeno, en los que dichos grupos R⁴, R⁵ y R⁶ pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, ciano, amino, =O o
20 trifluorometilo);

o sus solvatos.

En un aspecto concreto de la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I) según se definió anteriormente, en el que:

25 R² representa -alquilo C₁₋₆, -X-cicloalquilo C₃₋₈, -X-arilo, -X-heterociclilo, -X-heteroarilo, -X-cicloalquil C₃₋₈-Y-cicloalquilo C₃₋₈, -X-cicloalquil C₃₋₈-Y-arilo, -X-cicloalquil C₃₋₈-Y-heteroarilo, -X-cicloalquil C₃₋₈-Y-heterociclilo, -X-aril-Y-cicloalquilo C₃₋₈, -X-aril-Y-arilo, -
30 X-aril-Y-heteroarilo, -X-aril-Y-heterociclilo, -X-heteroaril-Y-cicloalquilo C₃₋₈, -X-heteroaril-Y-arilo, -X-heteroaril-Y-heteroarilo, -X-heteroaril-Y-heterociclilo, -X-heterociclil-Y-cicloalquilo C₃₋₈, -X-heterociclil-Y-arilo, -X-heterociclil-Y-heteroarilo, -X-heterociclil-Y-heterociclilo; y

35 Y representa un enlace, alquilo C₁₋₆, CO, O o SO₂; y

R⁴, R⁵ y R⁶ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heterociclilo o heteroarilo, o -NR⁵R⁶ puede representar un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno.

5 Un grupo específico de compuestos de fórmula (I) que pueden mencionarse son aquellos en los que R² representa -X-heterociclilo, -X-heterociclil-Y-cicloalquilo C₃₋₈, -X-heterociclil-Y-arilo, -X-heterociclil-Y-heteroarilo o -X-heterociclil-Y-heterociclilo, y dichos grupos heterociclilo
10 están unidos a X mediante un átomo de carbono.

 Los grupos alquilo, por sí solos o como parte de otro grupo, pueden ser lineales o ramificados, y los grupos alcoxi y alcanóilo se interpretarán de forma similar. Los restos alquilo son más preferiblemente alquilo C₁₋₄, por ejemplo
15 metilo o etilo. El término "halógeno" se utiliza en la presente para describir, a menos que se indique lo contrario, un grupo seleccionado de flúor, cloro, bromo o yodo.

 Las referencias a "arilo" incluyen referencias a anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos (por ejemplo fenilo) y
20 anillos aromáticos carbocíclicos bicíclicos (por ejemplo naftilo) o anillos benzocondensados carbocíclicos (por ejemplo cicloalquilo C₃₋₈ condensado con un anillo de fenilo, como dihidroindenilo o tetrahidronaftalenilo).

 El término "heterociclilo" pretende significar un anillo
25 alifático saturado o parcialmente insaturado monocíclico de 4-7 miembros, o un anillo alifático saturado o parcialmente insaturado de 4-7 miembros condensado con un anillo de benceno que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. Los ejemplos adecuados de estos
30 anillos monocíclicos incluyen pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, diazepanilo, azepanilo, imidazolidinilo, isotiazolidinilo, oxazolidinilo, pirrolidinona y tetrahidrooxazepinilo. Los ejemplos adecuados
35 de anillos heterocíclicos benzocondensados incluyen

144
145

indolinilo, isoindolinilo, benzodioxolilo, dihidroisoindol,
dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiopiranilo y
dihidroisoquinolinilo.

La expresión "heterociclilo que contiene nitrógeno"
5 pretende representar cualquier grupo heterociclilo según se
definió anteriormente, que contiene un átomo de nitrógeno.

El término "heteroarilo" pretende significar un anillo
aromático monocíclico de 5-7 miembros o un anillo aromático
bicíclico de 8-11 miembros condensado que contiene de 1 a 3
10 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.
Los ejemplos adecuados de estos anillos aromáticos
monocíclicos incluyen tienilo, furilo, pirrolilo, triazolilo,
imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo,
isotiazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo,
15 pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo y
tetrahidropiranilo. Los ejemplos adecuados de estos anillos
aromáticos condensados incluyen anillos aromáticos
benzocondensados como quinolinilo, isoquinolinilo,
quinazolinilo, quinoxalinilo, cinnolinilo, naftiridinilo,
20 indolilo, indazolilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo,
benzofuranilo, benzotienilo, benzimidazolilo, benzoxazolilo,
benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo,
benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo y similares.

Preferiblemente, R^1 representa -cicloalquilo C_{3-7} no
25 sustituido (por ejemplo ciclobutilo, ciclopentilo o
ciclohexilo). También preferiblemente, R^1 representa -
cicloalquilo C_{3-7} (por ejemplo ciclopentilo) sustituido con un
grupo alquilo C_{1-3} (por ejemplo metilo).

Más preferiblemente, R^1 representa ciclobutilo o
30 ciclopentilo no sustituido, en especial ciclobutilo no
sustituido.

Preferiblemente, R^2 representa:

hidrógeno;

-alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo o propilo)

35 opcionalmente sustituido con un grupo $-CO_2R^4$ o $-CONR^5R^6$;

-X-cicloalquil C₃₋₆-Y-heterociclilo (por ejemplo -X-ciclohexil-Y-morfolinilo);

-X-arilo (por ejemplo -X-fenilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno (por ejemplo flúor, yodo o cloro), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo metoxi), -CO₂R⁴, -CONR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -SO₂NR⁵R⁶ o ciano;

-X-aril-Y-heterociclilo (por ejemplo -X-fenil-Y-piperazinilo, -X-fenil-Y-pirrolidinilo o -X-fenil-Y-morfolinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O, halógeno (por ejemplo flúor) o R⁴;

-X-heteroarilo (por ejemplo -X-piridinilo, -X-pirazinilo, -X-pirimidinilo, -X-piridazinilo, -X-quinolinilo, -X-pirrolopiridinilo, -X-furopiridinilo, -X-naftiridinilo, -X-tiazolilo o -X-tienilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno (por ejemplo bromo o yodo), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo metoxi o etoxi), ciano, nitro, -OR⁴, -COR⁴, -CO₂R⁴, -NR⁵R⁶, -NR⁵COR⁶, -CONR⁵R⁶ o =O;

-X-heteroaril-Y-arilo (por ejemplo -X-pirazinil-Y-fenilo) opcionalmente sustituido con un grupo (alquil C₁₋₆)sulfonilo (por ejemplo -SO₂Me) o -NR⁵COR⁶;

-X-heteroaril-Y-heteroarilo (por ejemplo -X-piridinil-Y-pirazol, -X-piridinil-Y-oxadiazolilo, -X-piridinil-Y-oxazolilo o -X-piridinil-Y-pirazinilo) opcionalmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo);

-X-heteroaril-Y-heterociclilo (por ejemplo -X-piridinil-Y-morfolinilo, -X-piridinil-Y-pirrolidinilo, -X-piridinil-Y-piperidinilo, -X-piridinil-Y-tiomorfolinilo, -X-piridinil-Y-tetrahidropiranilo, -X-piridinil-Y-imidazolidinilo, -X-piridinil-Y-tetrahidrooxazepinilo, -X-piridinil-Y-azetidino, -X-piridinil-Y-oxazolidinilo, -X-piridinil-Y-isotiazolidinilo, -X-pirazinil-Y-morfolinilo, -X-pirazinil-Y-piperidinilo, -X-pirazinil-Y-pirrolidinilo, -X-pirazinil-Y-tiomorfolinilo, -X-pirazinil-Y-oxazolidinilo, -X-pirazinil-Y-

116
117

azetidinilo, -X-pirazinil-Y-tetrahidro-piranilo o -X-piridazinil-Y-morfolinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), -OR⁴ o halógeno (por ejemplo cloro o bromo);

5 -X-heterociclilo (por ejemplo -X-piperidinilo o -X-pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un grupo (alquil C₁₋₆)sulfonilo (por ejemplo -SO₂Me), (alcoxi C₁₋₆)carbonilo (por ejemplo -CO-CH₂CH₂OMe), -CO₂R⁴, -COR⁴ o -COR⁵R⁶;

10 -X-heterociclil-Y-arilo (por ejemplo -X-piperidinil-Y-fenilo o -X-pirrolidinil-Y-fenilo) opcionalmente sustituido con un grupo halógeno (por ejemplo flúor), ciano, (alquil C₁₋₆)sulfonilo (por ejemplo -SO₂Me), R⁴ o -CONR⁵R⁶;

-X-heterociclil-Y-heterociclilo (por ejemplo -X-piperidinil-Y-tetrahidropiranilo, -X-pirrolidinil-Y-tetrahidropiranilo, -X-piperidinil-Y-dihidrobenzofuranilo, -X-pirrolidinil-Y-morfolinilo, -X-piperidinil-Y-morfolinilo, -X-piperidinil-Y-tiomorfolinilo, -X-piperidinil-Y-dihidroisoindol, -X-piperidinil-Y-piperazinilo, -X-piperidinil-Y-pirrolidinilo, -X-piperidinil-Y-piperidinilo o
15 -X-piperidinil-Y-dihidrobenzotiopiranilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O o R⁴;

-X-heterociclil-Y-cicloalquilo C₃₋₈ (por ejemplo -X-piperidinil-Y-ciclohexilo, -X-piperidinil-Y-ciclopropilo, -X-piperidinil-Y-ciclobutilo o -X-piperidinil-Y-ciclopentilo); o

25 -X-heterociclil-Y-heteroarilo (por ejemplo -X-piperidinil-Y-isoquinolinilo, -X-piperidinil-Y-quinolinilo, -X-piperidinil-Y-isoxazolilo, -X-piperidinil-Y-benzotiazolilo, -X-piperidinil-Y-tiofenilo, -X-piperidinil-Y-furanilo, -X-piperidinil-Y-pirazinilo, -X-piperidinil-Y-piridilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), =O, ciano o -CONR⁵R⁶.

Preferiblemente, X representa un enlace o -CH₂-, más preferiblemente X representa un enlace.

Preferiblemente, Y representa un enlace, CO, SO₂ o -CO-
35 CH=CH-, más preferiblemente Y representa un enlace o CO, en

especial un enlace.

Preferiblemente, R^4 representa hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo, etilo o t-butilo), -alquil C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo -CH₂-ciclopropilo), arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno (por ejemplo flúor), heterociclilo (por ejemplo morfolinilo) o heteroarilo (por ejemplo piridinilo o pirazinilo) opcionalmente sustituido con un halógeno (por ejemplo flúor) o alcoxi C_{1-6} (por ejemplo metoxi).

Preferiblemente, R^5 y R^6 representan independiente-mente hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo, etilo, isopropilo o propilo), -cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo ciclobutilo o ciclopentilo), -alquil C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo -CH₂-ciclopropilo), heterociclilo (por ejemplo pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo o tetrahidropirani-
lo) o arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido con un halógeno (por ejemplo flúor), ciano o alcoxi C_{1-6} (por ejemplo metoxi), o -NR⁵R⁶ representa un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno (por ejemplo azetidini-
lo, morfolinilo, pirrolidinilo o piperidinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O.

Más preferiblemente, R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo o etilo), -cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo ciclobutilo o ciclopentilo) o -alquil C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo -CH₂-ciclopropilo).

De forma particularmente preferible, R^2 representa hidrógeno;

-alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo o propilo) opcionalmente sustituido con un grupo -CO₂R⁴ (por ejemplo -CO₂Et o -CO₂H) o -CONR⁵R⁶ (por ejemplo -CON(Me)₂, -CON(H)(Me), -CON(H)(ciclopentilo), -CON(H)(fenilo), -CO-pirrolidinilo, -CO-piperidinilo o -CO-morfolinilo);

-X-cicloalquil C_{3-8} -Y-heterociclilo (por ejemplo -ciclohexil-CO-morfolinilo);

~~118~~
119

- X-arilo (por ejemplo -fenilo o -CH₂-fenilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno (por ejemplo flúor, yodo o cloro), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo metoxi), -CO₂R⁴ (por ejemplo
- 5 -CO₂H o -CO₂Me), -CONR⁵R⁶ (por ejemplo -CON(H)Me), -CON(Et)₂ (opcionalmente sustituido con un grupo metoxi), -CON(Me)(Pr) sustituido con un grupo ciano) o -CON(H)(-CH₂-ciclopropilo), -NR⁵COR⁶ (por ejemplo -NHCOMe), -SO₂NR⁵R⁶ (por ejemplo -SO₂N(Et)₂) o ciano;
- 10 -X-aril-Y-heterociclilo (por ejemplo -fenilpirrolidinilo, -fenil-CO-pirrolidinilo, -fenil-CO-morfolinilo, -fenil-SO₂-morfolinilo, -CH₂-fenil-CO-pirrolidinilo, -CH₂-fenil-CO-morfolinilo o -CH₂-fenil-CO-piperazinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos
- 15 =O, halógeno (por ejemplo flúor) o R⁴ (por ejemplo fenilo (opcionalmente sustituido con un átomo de flúor) o piridilo);
- X-heteroarilo (por ejemplo -piridinilo, -CH₂-piridinilo, -pirazinilo, -pirimidinilo, -piridazinilo, -quinolinilo, -CH₂-quinolinilo, -pirrolopiridinilo, -
- 20 furopiridinilo, -naftiridinilo, -tiazolilo o -tienilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno (por ejemplo bromo o yodo), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo metoxi o etoxi), ciano, nitro, -OR⁴ (por ejemplo hidroxilo), -CO₂R⁴ (por ejemplo CO₂H o CO₂Me), -COR⁴
- 25 (por ejemplo COMe), -NR⁵R⁶ (por ejemplo -NH₂ o -N(H)(Me)), -NR⁵COR⁶ (por ejemplo NHCOMe, NHCO-i-Pr, -NHCO-pirrolidinilo, -NHCO-piperidinilo, -NHCO-morfolinilo o -NHCO-tetrahidropiranilo), -CONR⁵R⁶ (por ejemplo -CONH₂, -CON(Me)₂, -CON(Me)(Et), -CON(H)(Me), -CON(H)(i-Pr), -CON(Et)₂
- 30 (opcionalmente sustituido con un grupo metoxi), -CON(H)(Et) (opcionalmente sustituido con un grupo metoxi), -CON(H)(-CH₂-ciclopropilo), -CON(H)(ciclobutilo), -CON(H)(ciclopentilo), -CON(H)(ciclopropilo) o -CON(H)(tetrahidropiranilo) o =O;
- X-heteroaril-Y-arilo (por ejemplo -pirazinilfenilo)
- 35 opcionalmente sustituido con un grupo (alquil C₁₋₆)sulfonilo

(por ejemplo -SO₂Me) o -NR⁵COR⁶ (por ejemplo -NHCOMe);

-X-heteroaril-Y-heteroarilo (por ejemplo -piridinilpirazol, -piridiniloxadiazolilo, -piridiniloxazolilo o -piridinilpirazinilo) opcionalmente sustituido con un grupo
5 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo);

-X-heteroaril-Y-heterociclilo (por ejemplo -piridinil-CO-morfolinilo, -piridinil-CO-pirrolidinilo, -piridinil-CO-piperidinilo, -piridinil-CO-tiomorfolinilo, -piridinilimidazolidinilo, -piridinil-CO-tetrahydro-
10 oxazepinilo, -piridinil-CO-azetidino, -piridiniloxazolidinilo, -piridinilisotiazolidinilo, -pirazinilmorfolinilo, -pirazinil-CO-morfolinilo, -pirazinil-CO-piperidinilo, -pirazinil-CO-pirrolidinilo, -piraziniltiomorfolinilo, -piraziniloxazolidinilo, -pirazinil-CO-azetidino, -pirazinilpiperidinilo, -pirazinilpirrolidinilo, -piridinilpirrolidinilo, -piridinilpiperidinilo, -piridinil-SO₂-morfolinilo o -piridazinil-CO-morfolinilo) opcionalmente sustituido con uno
20 o dos grupos =O, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), -OR⁴ (por ejemplo hidroxilo) o halógeno (por ejemplo cloro o bromo);

-X-heterociclilo (por ejemplo -piperidinilo, -CH₂-piperidinilo, -pirrolidinilo o -CH₂-pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con un grupo (alquil C₁₋₆)sulfonilo (por ejemplo -SO₂Me), (alcoxi C₁₋₆)carbonilo (por ejemplo -CO-CH₂CH₂OMe), -CO₂R⁴ (por ejemplo -CO₂-t-Bu), -COR⁴ (por ejemplo -COCH₂-ciclopropilo) o -COR⁵R⁶ (por ejemplo -CON(i-Pr)₂, -CON(Et)₂, -CON(i-Pr)(Et) (sustituido con un grupo metoxi), -CON(H)(i-Pr) o -CON(H)(4-fluorofenilo));

-X-heterociclilo-Y-arilo (por ejemplo -piperidinil-CO-fenilo, -pirrolidinil-CO-fenilo, -piperidinil-CO-CH=CH-fenilo, -piperidinil-SO₂-fenilo, pirrolidinil-SO₂-fenilo, -CH₂-piperidinil-CO-fenilo, -CH₂-pirrolidinil-CO-fenilo, -CH₂-piperidinil-SO₂-fenilo o -CH₂-pirrolidinil-SO₂-fenilo) opcionalmente sustituido con un grupo halógeno (por ejemplo
35 flúor), ciano, (alquil C₁₋₆)sulfonilo (por ejemplo -SO₂Me), R⁴

120
121

(por ejemplo fenilo o morfolinilo) o $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ (por ejemplo $-\text{CO-pirrolidinilo}$ sustituido con un grupo $=\text{O}$);

-X-heterociclicil-Y-heterociclicilo (por ejemplo $-\text{piperidinil-CO-tetrahidropiranilo}$, $-\text{CH}_2\text{-piperidinil-CO-tetrahidropiranilo}$, $-\text{pirrolidinil-CO-tetrahidropiranilo}$, $-\text{CH}_2\text{-pirrolidinil-CO-tetrahidropiranilo}$, $-\text{piperidinil-CO-dihidrobenzofuranilo}$, $-\text{pirrolidinil-CO-morfolinilo}$, $-\text{CH}_2\text{-pirrolidinil-CO-morfolinilo}$, $-\text{piperidinil-CO-morfolinilo}$, $-\text{CH}_2\text{-piperidinil-CO-morfolinilo}$, $-\text{piperidinil-CO-tiomorfolinilo}$, $-\text{piperidinil-CO-dihidroisoindol}$, $-\text{piperidinil-CO-piperazinilo}$, $-\text{piperidinil-CO-pirrolidinilo}$, $-\text{piperidinil-CO-piperidinilo}$ o $-\text{piperidinil-CO-dihidrobenzotiopiranilo}$) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos $=\text{O}$ o R^4 (por ejemplo pirazinilo);

-X-heterociclicil-Y-cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo $-\text{piperidinil-CO-ciclohexilo}$, $-\text{piperidinil-CO-ciclopropilo}$, $-\text{piperidinil-CO-ciclobutilo}$ o $-\text{piperidinil-CO-ciclopentilo}$); o

-X-heterociclicil-Y-heteroarilo (por ejemplo $-\text{piperidinil-CO-isoquinolinilo}$, $-\text{piperidinil-CO-quinolinilo}$, $-\text{piperidinil-CO-isoxazolilo}$, $-\text{piperidinil-SO}_2\text{-isoxazolilo}$, $-\text{piperidinil-CO-benzotiazolilo}$, $-\text{piperidinil-CO-tiofenilo}$, $-\text{piperidinil-CO-furanilo}$, $-\text{piperidinil-CO-pirazinilo}$, $-\text{piperidinilpirazinilo}$, $-\text{piperidinil-CO-piridinilo}$ o $-\text{piperidinilpiridinilo}$) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C_{1-6} (por ejemplo metilo), $=\text{O}$, ciano o $-\text{CONR}^5\text{R}^6$ (por ejemplo $-\text{CON(H)(Me)}$, $-\text{CON(H)(-CH}_2\text{-ciclopropilo)}$, $-\text{CO-azetidinilo}$ o $-\text{CO-morfolinilo}$).

Más preferiblemente, R^2 representa

-X-arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido con un grupo CONR^5R^6 ;

-X-aril-Y-heterociclicilo (por ejemplo $-\text{X-fenil-Y-morfolinilo}$ o $-\text{X-fenil-Y-pirrolidinilo}$);

-X-heteroarilo (por ejemplo pirazinilo o piridinilo) opcionalmente sustituido con un grupo CONR^5R^6 ;

-X-heteroaril-Y-heterociclicilo (por ejemplo $-\text{X-piridinil-}$

121
122.

Y-morfolinilo, -X-piridinil-Y-pirrolidinilo, -X-piridinil-Y-piperidinilo, -X-piridinil-Y-tiomorfolinilo, -X-pirazinil-Y-morfolinilo, -X-pirazinil-Y-piperidinilo o -X-pirazinil-Y-pirrolidinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos
5 =O; o

-X-heterociclicil-Y-heterociclicilo (por ejemplo -X-piperidinil-Y-tetrahidropirranilo, -X-piperidinil-Y-morfolinilo o -X-pirrolidinil-Y-morfolinilo).

Aún más preferiblemente, R² representa

10 -X-arilo (por ejemplo -fenilo o -CH₂-fenilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno (por ejemplo flúor, yodo o cloro), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo metoxi), -CO₂R⁴ (por ejemplo -CO₂H o -CO₂Me), -CONR⁵R⁶ (por ejemplo -CON(H)Me), -CON(Et)₂
15 (opcionalmente sustituido con un grupo metoxi), -CON(Me)(Et) sustituido con un grupo ciano) o -CON(H)(-CH₂-ciclopropilo), -NR⁵COR⁶ (por ejemplo -NHCOMe), -SO₂NR⁵R⁶ (por ejemplo -SO₂N(Et)₂) o ciano;

-X-aril-Y-heterociclicilo (por ejemplo -
20 fenilpirrolidinilo, -fenil-CO-pirrolidinilo, -fenil-CO-morfolinilo, -fenil-SO₂-morfolinilo, -CH₂-fenil-CO-pirrolidinilo, -CH₂-fenil-CO-morfolinilo o -CH₂-fenil-CO-piperazinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O, halógeno (por ejemplo flúor) o R⁴ (por ejemplo fenilo
25 (opcionalmente sustituido con un átomo de flúor) o piridilo);

-X-heteroarilo (por ejemplo -piridinilo, -CH₂-piridinilo, -pirazinilo, -pirimidinilo, -piridazinilo, -quinolinilo, -CH₂-quinolinilo, -pirrolopiridinilo, -furopiridinilo, -naftiridinilo, -tiazolilo o -tienilo)
30 opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno (por ejemplo bromo o yodo), alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo metoxi o etoxi), ciano, nitro, -OR⁴ (por ejemplo hidroxilo), -CO₂R⁴ (por ejemplo CO₂H o CO₂Me), -COR⁴ (por ejemplo COMe), -NR⁵R⁶ (por ejemplo -NH₂ o -N(H)(Me)), -
35 NR⁵COR⁶ (por ejemplo NHCOMe, NHCO-i-Pr, -NHCO-pirrolidinilo, -

- NHCO-piperidinilo, -NHCO-morfolinilo o -NHCO-tetrahidropiranilo), -CONR⁵R⁶ (por ejemplo -CONH₂, -CON(Me)₂, -CON(Me)(Et), -CON(H)(Me), -CON(H)(i-Pr), -CON(Et)₂ (opcionalmente sustituido con un grupo metoxi), -CON(H)(Et) (opcionalmente sustituido con un grupo metoxi), -CON(H)(-CH₂-ciclopropilo), -CON(H)(ciclobutilo), -CON(H)(ciclopentilo), -CON(H)(ciclopropilo) o -CON(H)(tetrahidropiranilo) o =O;
- X-heteroaril-Y-heterociclilo (por ejemplo -piridinil-CO-morfolinilo, -piridinil-CO-pirrolidinilo, -piridinil-CO-piperidinilo, -piridinil-CO-tiomorfolinilo, -piridinilimidazolidinilo, -piridinil-CO-tetrahidro-oxazepinilo, -piridinil-CO-azetidinilo, -piridiniloxazolidinilo, -piridinilisotiazolidinilo, -pirazinilmorfolinilo, -pirazinil-CO-morfolinilo, -pirazinil-CO-piperidinilo, -pirazinil-CO-pirrolidinilo, -piraziniltiomorfolinilo, -piraziniloxazolidinilo, -pirazinil-CO-azetidinilo, -pirazinilpiperidinilo, -pirazinilpirrolidinilo, -piridinilpirrolidinilo, -piridinilpiperidinilo, -piridinil-SO₂-morfolinilo o -piridazinil-CO-morfolinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O, alquilo C₁₋₆ (por ejemplo metilo), -OR⁴ (por ejemplo hidroxilo) o halógeno (por ejemplo cloro o bromo); o
- X-heterociclil-Y-heterociclilo (por ejemplo -piperidinil-CO-tetrahidropiranilo, -CH₂-piperidinil-CO-tetrahidropiranilo, -pirrolidinil-CO-tetrahidropiranilo, -CH₂-pirrolidinil-CO-tetrahidropiranilo, -piperidinil-CO-dihidrobenzofuranilo, -pirrolidinil-CO-morfolinilo, -CH₂-pirrolidinil-CO-morfolinilo, -piperidinil-CO-morfolinilo, -CH₂-piperidinil-CO-morfolinilo, -piperidinil-CO-tiomorfolinilo, -piperidinil-CO-dihidroisoindol, -piperidinil-CO-piperazinilo, -piperidinil-CO-pirrolidinilo, -piperidinil-CO-piperidinilo o -piperidinil-CO-dihidrobenzotiofuranilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O o R⁴ (por ejemplo pirazinilo).
- Lo más preferible, R² representa

123
124

-X-arilo (por ejemplo fenilo) opcionalmente sustituido con uno o dos grupos halógeno (por ejemplo flúor), alcoxi C₁₋₆ (por ejemplo metoxi), -CONR⁵R⁶ (por ejemplo -CON(H)Me)), -NR⁵COR⁶ (por ejemplo -NHCOMe) o ciano;

5 -X-aril-Y-heterociclilo (por ejemplo -
fenilpirrolidinilo) opcionalmente sustituido con uno o dos
grupos =O o halógeno (por ejemplo flúor);

-X-heterociclil-Y-heterociclilo no sustituido (por
ejemplo -piperidinil-CO-morfolinilo);

10 -X-heteroarilo (por ejemplo -2-piridinilo o -2-
pirazinilo) opcionalmente sustituido con un grupo -CONR⁵R⁶
(por ejemplo CON(H)(Me)); o

-X-heteroaril-Y-heterociclilo (por ejemplo -2-
piridinilo-N-pirrolidinilo) en el que dicho grupo
15 heterociclilo está opcionalmente sustituido con un grupo =O
(por ejemplo -2-piridinil-N-pirrolidinona).

De forma especialmente preferible, R² representa -X-
heteroarilo (por ejemplo -2-piridinilo) sustituido con un
grupo -CONR⁵R⁶ (por ejemplo 4-metilaminocarbonilpiridin-2-
20 ilo).

Preferiblemente, n representa 0 ó 1, más preferiblemente
0.

Cuando n representa 1, R³ es preferiblemente un átomo de
halógeno (por ejemplo yodo) o un grupo ciano.

25 Los compuestos preferidos según la invención incluyen
los ejemplos E1-E288 como se muestra a continuación, o su sal
farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos más preferidos según la invención
incluyen:

30 metilamida del ácido 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-
1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-carboxílico; y

1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-
7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona

o su sal farmacéuticamente aceptable.

35 Un compuesto especialmente preferido según la invención

es 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-
iloxi)-N-metilnicotinamida

o su sal farmacéuticamente aceptable.

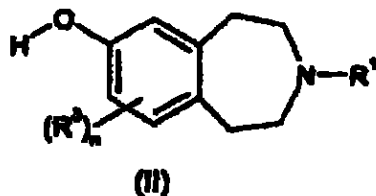
Los compuestos de fórmula (I) pueden formar sales de
5 adición de ácidos con ácidos, como ácidos farmacéuticamente
aceptables convencionales, por ejemplo ácido maleico,
clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, acético, fumárico,
salicílico, sulfato, cítrico, láctico, mandélico, tartárico y
metansulfónico. Por tanto, las sales, solvatos e hidratos de
10 los compuestos de fórmula (I) forman un aspecto de la
invención.

Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir
en formas estereoisómeras. Se comprenderá que la invención
incluye todos los isómeros geométricos y ópticos de estos
15 compuestos y sus mezclas, incluyendo los racematos. Los
tautómeros también forman un aspecto de la invención.

La presente invención también proporciona un proceso
para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o su sal
farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dicho proceso:

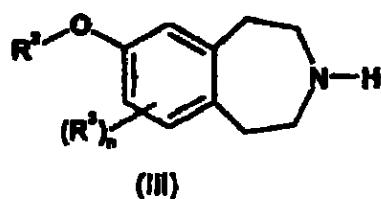
20 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)

~~125~~
126



en la que R^1 , R^3 y n son como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula $R^{2'}-L^1$, en la que $R^{2'}$ es como se definió anteriormente para R^2 o un grupo convertible en éste, y L^1 representa un grupo saliente adecuado, como un átomo de halógeno (por ejemplo bromo o yodo) o un grupo hidroxilo opcionalmente activado;

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



en la que R^2 , R^3 y n son como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula $R^{1'}-L^2$, en la que $R^{1'}$ es como se definió anteriormente para R^1 o un grupo convertible en éste, y L^2 representa un grupo saliente adecuado, como un átomo de halógeno (por ejemplo bromo, yodo o tosilato); o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se definió anteriormente, con una cetona de fórmula $R^{1'}=O$, en la que $R^{1'}$ es como se definió anteriormente para R^1 o un grupo convertible en éste; o

(d) desproteger un compuesto de fórmula (I) que está protegido; y

(e) la interconversión a otros compuestos de fórmula (I).

Cuando el grupo saliente L^1 está unido a un carbono hibridado mediante sp^3 , por ejemplo, $R^{2'}-L^1$ es un haluro de alquilo, el proceso (a) comprende, de forma típica, el uso de una base adecuada, como carbonato de potasio, en un

disolvente apropiado, como 2-butanona, opcionalmente en presencia de un catalizador como yoduro de potasio a una temperatura apropiada, como el reflujo.

5 Cuando el grupo saliente L^1 está unido a un carbono hibridado mediante sp^2 , por ejemplo, $R^{2'}-L^1$ es un haluro de arilo, el proceso (a) comprende, de forma típica, el uso de una sal de cobre(I), como yoduro de cobre(I), en presencia de una base como hidruro de sodio, en un disolvente apropiado, como piridina, a una temperatura apropiada, como el reflujo.

10 Cuando el grupo saliente L^1 está unido a un carbono hibridado mediante sp^2 activado, por ejemplo $R^{2'}-L^1$ es un haluro de heteroarilo, como 2-cloropiridina o 2-cloropirazina, el proceso (a) comprende, de forma típica, el uso de una base adecuada, como hidruro de sodio, en un disolvente apropiado, como dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, a una temperatura apropiada. Como alternativa, también puede emplearse terc-butóxido de potasio en terc-butanol a una temperatura apropiada.

20 Cuando el grupo saliente L^1 está unido a un carbono hibridado mediante sp^2 activado, por ejemplo $R^{2'}-L^1$ es un haluro de arilo, como 3,4-difluorobenzonitrilo, el proceso (a) comprende, de forma típica, el uso de una base adecuada, carbonato de potasio, en un disolvente apropiado, como sulfóxido de dimetilo, a una temperatura apropiada.

25 Cuando L^1 es un grupo hidroxilo unido a un carbono hibridado mediante sp^3 , por ejemplo $R^{2'}-L^1$ es un alcohol, el proceso (a) comprende, de forma típica, el uso de una fosfina, como trifenilfosfina, en un disolvente apropiado, como tetrahidrofurano, seguido de la adición de un azodicarboxilato, como dietilazodicarboxilato a una temperatura apropiada, como la temperatura ambiente.

30 El proceso (b) comprende, de forma típica, el uso de una base adecuada, como carbonato de potasio en un disolvente apropiado, como 2-butanona, opcionalmente en presencia de un catalizador como yoduro de potasio a una temperatura

apropiada, como el reflujo.

El proceso (c) comprende, de forma típica, el uso de condiciones reductoras (como el tratamiento con un borohidruro, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio),
5 opcionalmente en presencia de un ácido, como ácido acético, en un disolvente apropiado, como diclorometano, a una temperatura adecuada, como la temperatura ambiente.

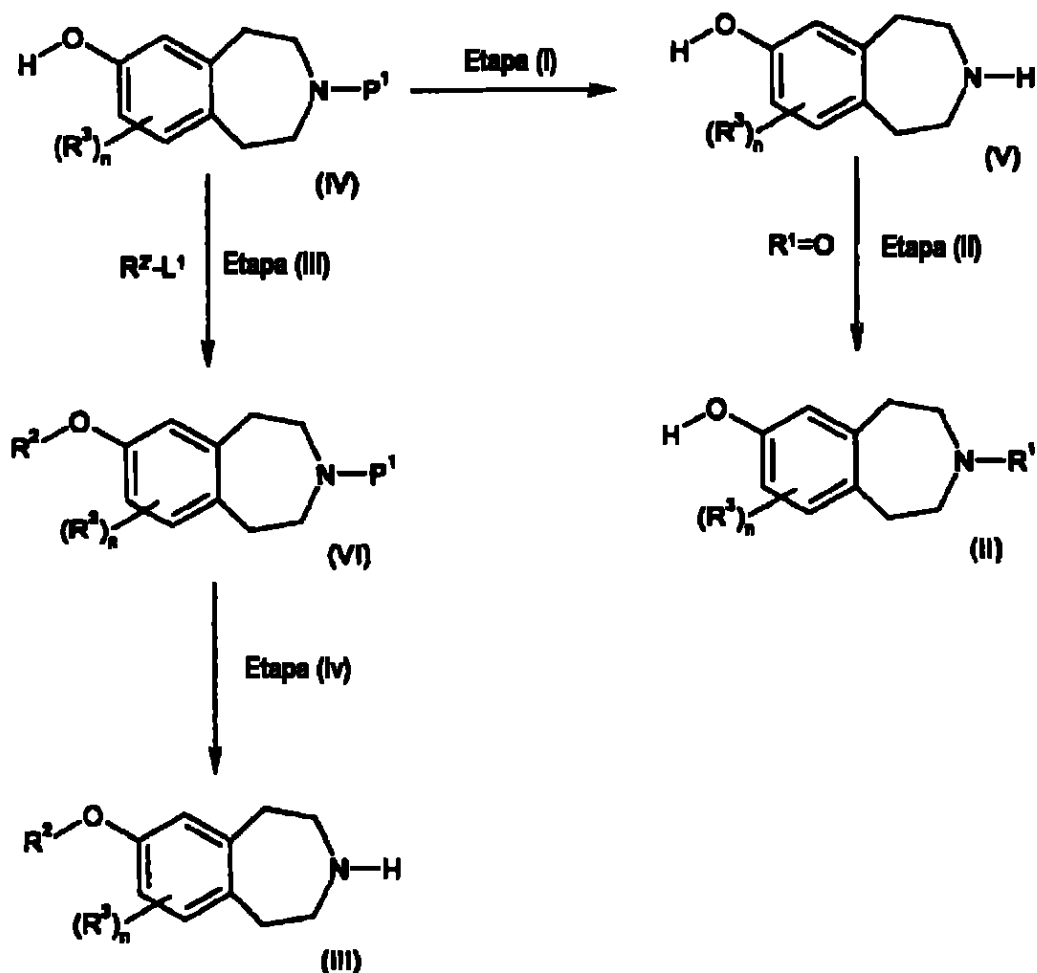
En el proceso (d), pueden encontrarse ejemplos de grupos protectores y los medios para su retirada en T.W. Greene,
10 "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 1991). Los grupos protectores de amina adecuados incluyen sulfonilo (por ejemplo tosilo), acilo (por ejemplo acetilo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxi-carbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo bencilo), que
15 pueden retirarse mediante hidrólisis (por ejemplo utilizando un ácido como ácido clorhídrico en dioxano, o ácido trifluoroacético en diclorometano) o de forma reductora (por ejemplo hidrogenolisis de un grupo bencilo o eliminación reductora de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo
20 utilizando cinc en ácido acético) como resulte apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo (-COCF₃) que puede retirarse mediante hidrólisis catalizada por una base o una resina en fase sólida unida a un grupo bencilo, como una resina Merrifield
25 unida a un grupo 2,6-dimetoxibencilo (conector Ellman), que puede retirarse mediante una hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético.

El proceso (e) puede realizarse utilizando procedimientos de interconversión convencionales, como
30 epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática nucleofílica o electrofílica, hidrólisis de éster, formación de enlaces amida o reacciones de acoplamiento mediadas por un metal de transición. Los ejemplos de reacciones de acoplamiento mediadas por un metal de
35 transición útiles como procedimientos de interconversión

incluyen las siguientes: reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio entre electrófilos orgánicos, como haluros de arilo, y reactivos organometálicos, por ejemplo ácidos borónicos (reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki); reacciones de aminación y amidación catalizadas por paladio entre electrófilos orgánicos, como haluros de arilo, y nucleófilos, como aminas y amidas; reacciones de amidación catalizadas por cobre entre electrófilos orgánicos (como haluros de arilo) y nucleófilos como amidas; y reacciones de acoplamiento mediadas por cobre entre fenoles y ácidos borónicos.

Los compuestos de fórmula (II) y (III) pueden prepararse según el siguiente esquema

129
30



en el que R¹, R², R²', R³, n y L¹ son como se definió anteriormente, y P¹ representa un grupo protector adecuado, como Boc.

La etapa (i) comprende, de forma típica, una reacción de desprotección, por ejemplo, cuando P¹ representa Boc, la reacción de desprotección comprende la reacción de un compuesto de fórmula (IV) con un ácido, por ejemplo ácido clorhídrico en dioxano, o ácido trifluoroacético en diclometano.

La etapa (ii) puede realizarse bajo condiciones reductoras de una manera análoga a la descrita para el proceso (c).

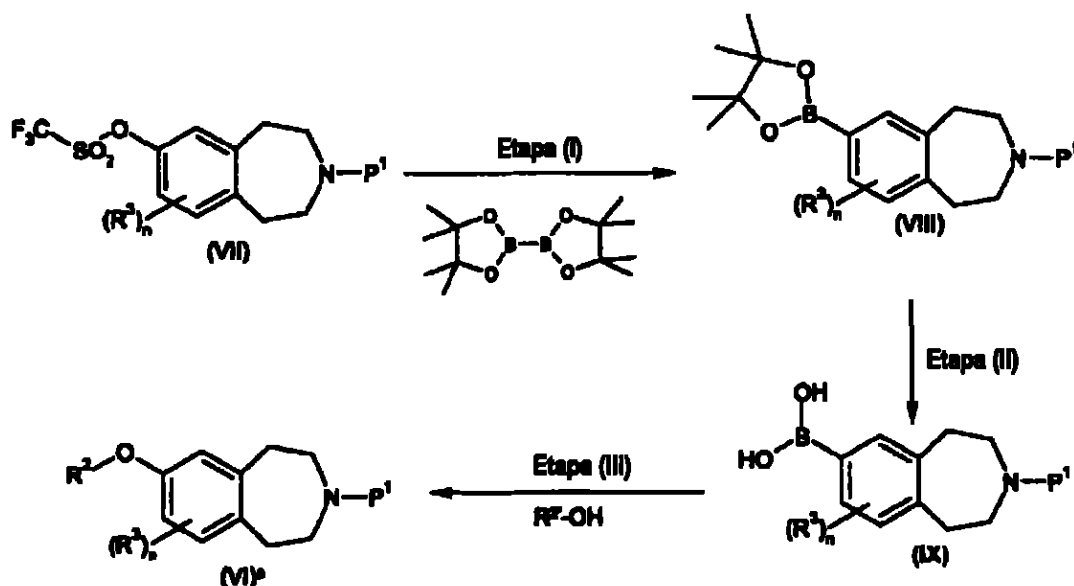
La etapa (iii) puede realizarse de una manera análoga a

130
131

la descrita para el proceso (a).

La etapa (iv) comprende, de forma típica, una reacción de desprotección para proporcionar un compuesto de fórmula (III) y puede realizarse como se describe en la etapa (i).

5 Los compuestos de fórmula (VI) en la que R^2 representa -X-arilo, -X-heteroarilo, -X-aril-Y-cicloalquilo C_{3-8} , -X-aril-Y-arilo, -X-aril-Y-heteroarilo, -X-aril-Y-heterociclilo, -X-heteroaril-Y-cicloalquilo C_{3-8} , -X-heteroaril-Y-arilo, -X-heteroaril-Y-heteroarilo o -X-heteroaril-Y-heterociclilo, y X
10 representa un enlace también pueden prepararse según el siguiente esquema



en el que R^2 , $R^{2'}$, R^3 y n son como se definió anteriormente, y P^1 representa un grupo protector adecuado, como Boc.

La etapa (i) puede realizarse bajo condiciones de
15 acoplamiento cruzado catalizado por paladio, por ejemplo, utilizando un complejo de bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio (II) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno como sistema catalizador, junto con una base adecuada, como acetato de potasio, en un disolvente adecuado, por ejemplo
20 dioxano, a una temperatura adecuada, por ejemplo el reflujo.

La etapa (ii) puede realizarse bajo condiciones de

oxidación, por ejemplo utilizando peryodato de sodio en presencia de acetato de amonio, en un sistema disolvente adecuado, como acetona y agua, a una temperatura adecuada, por ejemplo la temperatura ambiente.

5 La etapa (iii) puede realizarse en presencia de una sal de cobre, por ejemplo acetato de cobre, junto con una base adecuada, como trietilamina, junto con tamices moleculares, en un disolvente apropiado, por ejemplo diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo la temperatura ambiente.

10 Los compuestos de fórmula (IV) pueden prepararse de una manera análoga a los descritos en la descripción 3 del documento WO 02/40471.

Los compuestos de fórmula (VII) pueden prepararse como se explica en términos generales en Bioorg. Med. Chem. Lett.,
15 10, 22, 2000, 2553-2556.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tiene afinidad por el receptor de histamina H3 y son antagonistas y/o agonistas inversos de éste, y se cree que tienen un uso potencial en el tratamiento
20 de enfermedades neurológicas incluyendo la enfermedad de Alzheimer, demencia, disfunción de la memoria relacionada con la edad, deterioro cognitivo suave, déficit cognitivo, epilepsia, dolor neuropático, dolor inflamatorio, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, accidentes
25 cerebrovasculares y trastornos del sueño, incluyendo narcolepsia; trastornos psiquiátricos incluyendo esquizofrenia (en particular el déficit cognitivo de la esquizofrenia), trastorno de déficit de atención por hiperactividad, depresión y adicción; y otras enfermedades
30 incluyendo obesidad, asma, rinitis alérgica, congestión nasal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y trastornos gastrointestinales.

Por tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable para
35 utilizar como sustancia terapéutica en el tratamiento o

profilaxis de los anteriores trastornos, en particular los deterioros cognitivos en enfermedades como la enfermedad de Alzheimer y trastornos neurodegenerativos relacionados.

5 La invención proporciona además un método para el tratamiento o la profilaxis de los anteriores trastornos, en mamíferos incluyendo seres humanos, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable.

10 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable en la fabricación de un medicamento para utilizar en el tratamiento de los anteriores trastornos.

15 Cuando se usan en terapia, los compuestos de fórmula (I) se formulan, normalmente, en composiciones farmacéuticas convencionales. Estas composiciones pueden prepararse utilizando procedimientos convencionales.

20 Por tanto, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica para utilizar en el tratamiento de los anteriores trastornos, que comprende el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

25 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

30 Los compuestos de fórmula (I) pueden utilizarse junto con otros agentes terapéuticos, por ejemplo antagonistas de la histamina H1 o medicamentos de los cuales se afirma que son útiles como tratamiento sintomático o modificador de la enfermedad de Alzheimer. Los ejemplos adecuados de estos otros agentes terapéuticos pueden ser agentes conocidos por modificar la transmisión colinérgica, como antagonistas de 5-HT₆, agonistas muscarínicos M1, antagonistas muscarínicos M2
35 o inhibidores de acetilcolinesterasa. Cuando los compuestos

se utilizan junto con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden administrarse de forma secuencial o simultánea mediante cualquier vía convencional.

Por tanto, la invención proporciona, en otro aspecto, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable, junto con otro agente o agentes terapéuticos.

Las combinaciones indicadas anteriormente pueden presentarse, de forma conveniente, para utilizar en forma de una formulación farmacéutica y, por tanto, las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación según se definió anteriormente, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden otro aspecto de la invención. Los componentes individuales de estas combinaciones pueden administrarse de forma secuencial o simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable se utiliza se utiliza junto con un segundo agente terapéutico activo contra el mismo estado de enfermedad, la dosis de cada compuesto puede diferir de la utilizada cuando el compuesto se utiliza por sí solo. Un experto en la técnica apreciará con facilidad las dosis apropiadas.

Una composición farmacéutica de la invención, que puede prepararse mediante mezcla, de forma adecuada a temperatura ambiente y presión atmosférica, está adaptada normalmente para la administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, disoluciones o suspensiones inyectables o infusibles, o supositorios. Las composiciones administrables por vía oral se prefieren en general.

Los comprimidos y cápsulas para la administración oral pueden estar en una forma de dosificación unitaria, y pueden

contener excipientes convencionales, como agentes ligantes, cargas, lubricantes para la formación de comprimidos, disgregantes y agentes humectantes aceptables. Los comprimidos pueden revestirse según métodos muy conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar en forma, por ejemplo, de suspensiones, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden estar en forma de un producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales como agentes suspensores, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), conservantes y, si se desea, aromatizantes o colorantes convencionales.

Para la administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria fluidas utilizando un compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y concentración utilizado, puede suspenderse o disolverse en el vehículo. Para preparar disoluciones, el compuesto puede disolverse para inyección y esterilizarse mediante filtración antes de introducirse en un vial o ampolla adecuado y sellar. De forma ventajosa, se disuelven adyuvantes como anestésicos locales, conservantes y agentes tamponantes en el vehículo. Para mejorar la estabilidad, la composición puede congelarse después de introducirse en el vial, y el agua se puede eliminar al vacío. Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo, en lugar de ser disuelto, y la esterilización no puede realizarse mediante filtración. El compuesto puede esterilizarse mediante exposición a óxido de etileno antes de la suspensión en un vehículo estéril. De forma ventajosa, se incluye un tensioactivo o agente humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

135
136

La composición puede contener desde 0,1% a 99% en peso, preferiblemente desde 10% a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto utilizada en el tratamiento de los trastornos
5 mencionados anteriormente variará de la manera habitual dependiendo de la gravedad de los trastornos, el peso del paciente y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, unas dosis unitarias adecuadas pueden ser desde 0,05 a 1000 mg, de forma más adecuada desde 1,0 a 200 mg, y estas
10 dosis unitarias pueden administrarse más de una vez diaria, por ejemplo dos o tres veces diarias. Esta terapia puede extenderse durante una serie de semanas o meses.

Las siguientes descripciones y ejemplos ilustran la preparación de los compuestos de la invención.

15 **Descripción 1**

Éster terc-butílico del ácido 7-benciloxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico (D1)

Se suspendieron éster terc-butílico del ácido 7-hidroxí-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico (solicitud
20 internacional PCT (2002), documento WO 02/40471) (790 mg, 3 mmol), carbonato de potasio (1,24 g, 9 mmol) y yoduro de potasio catalítico, en 2-butanona (20 ml). Se añadió bromuro de bencilo (536 µl, 4,5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. Los sólidos se filtraron y después
25 se lavaron con acetona. El filtrado se concentró al vacío y el aceite bruto se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y hexano (1:4) para producir el compuesto del título (D1) (1,06 g, 100%), RMN de ¹C (CDCl₃) 7,44 (5H, m), 7,03 (1H, d, J 8,1 Hz),
30 6,77 (1H, s), 6,74 (1H, dd, J 8,1 y 2,4 Hz), 3,49 (4H, m), 2,84 (4H, m), 1,48 (9H, s).

Descripción 2

7-benciloxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina (D2)

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido 7-benciloxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico
35

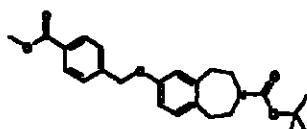
136
137

(D1) (1,06 g, 3 mmol) en diclorometano (15 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (15 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró al vacío y después se coevaporó dos veces con diclorometano. El residuo se disolvió en metanol y se aplicó a una columna de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880/metanol. Las fracciones básicas reunidas se redujeron al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir el compuesto del título (D2) (702 mg, 93%), MS (ES+) m/e 254 $[M+H]^+$.

Descripción 3

15 **Éster terc-butílico del ácido 7-(4-metoxycarbonil-benciloxi)-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico (D3)**

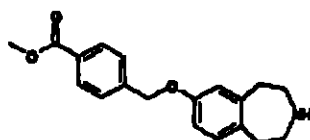
Se suspendieron el éster terc-butílico del ácido 7-



hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico (documento WO 02/40471) (5,27 g, 20,0 mmol), carbonato de potasio (8,30 g, 60,0 mmol) y yoduro de potasio catalítico, en butanona (100 ml). Se añadió gota a gota (4-bromometil)benzoato de metilo (5,5 g, 24,0 mmol) disuelto en butanona (50 ml), después de lo cual la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió, los sólidos se filtraron y después se lavó con acetona. El filtrado se concentró al vacío y la mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:4) para producir el compuesto del título (D3), MS (ES+) m/e 344 $[(M+H)-CO_2^tBu]^+$.

30 Descripción 4

Éster metílico del ácido 4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-



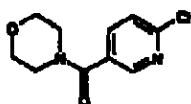
137
138

benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico (D4)

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido 7-(4-metoxycarbonilbenciloxi)-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico (D3) (6,35 g) en diclorometano (30 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (30 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se concentró al vacío y después se coevaporó dos veces con diclorometano. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con hidróxido de sodio acuoso al 10%, agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (D4).

Descripción 5

1-(6-cloropiridin-3-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (D5)



Se añadió morfolina (0,2 ml, 2,2 mmol) a una disolución agitada de cloruro de 6-cloronicotinoilo (250 mg, 1,4 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de 2 horas se dejó que la reacción se enfriase y la mezcla bruta se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol. Las fracciones metanólicas se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (D5).

Descripciones 6-31

Las descripciones 6-31 (D6-D31) se prepararon y utilizaron sin mayor caracterización utilizando el método descrito para la descripción 5 (D5) a partir del haluro de arilo y la amina apropiados indicados en la tabla:

Descripción	Haluro de arilo	Amina
1-(6-cloropiridin-3-il)-1-pirrolidin-1-ilmetanona (D6)	Cloruro de 6-cloronicotinoilo	Pirrolidina
6-cloronicotinamida (D7)	Cloruro de 6-cloronicotinoilo	Amoniaco

138
139

6-cloro- <i>N,N</i> -dimetilnicotinamida (D8)	Cloruro de 6-cloronicotinoílo	Dimetilamina
6-cloro- <i>N</i> -etil- <i>N</i> -metilnicotinamida (D9)	Cloruro de 6-cloronicotinoílo	<i>N</i> -etilmetilamina
6-cloro- <i>N</i> -metilnicotinamida (D10)	Cloruro de 6-cloronicotinoílo	Metilamina
6-cloro- <i>N</i> -ciclopentilnicotinamida (D11)	Cloruro de 6-cloronicotinoílo	Ciclopentilamina
1-(6-cloropiridin-3-il)-1-piperidin-1-ilmetanona (D12)	Cloruro de 6-cloronicotinoílo	Piperidina
1-(2-cloropiridin-4-il)-1-piperidin-1-ilmetanona (D13)	Cloruro de 2-cloroisonicotinoílo	Piperidina
1-(2-cloropiridin-4-il)-1-pirrolidin-1-ilmetanona (D14)	Cloruro de 2-cloroisonicotinoílo	Pirrolidina
1-(2-cloropiridin-4-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (D15)	Cloruro de 2-cloroisonicotinoílo	Morfolina
1-(6-cloropiridin-2-il)-1-piperidin-1-ilmetanona (D16)	Cloruro de 6-cloropiridin-2-carbonilo	Piperidina
1-(6-cloropiridin-2-il)-1-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)metanona (D17)	Cloruro de 6-cloropiridin-2-carbonilo	1,1-dióxido de tiomorfolina
1-(6-cloropiridin-2-il)-1-pirrolidin-1-ilmetanona (D18)	Cloruro de 6-cloropiridin-2-carbonilo	Pirrolidina
1-(6-cloropiridin-2-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (D19)	Cloruro de 6-cloropiridin-2-carbonilo	Morfolina
1-(2-cloropiridin-3-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (D20)	Cloruro de 2-cloronicotinoílo	Morfolina
1-(2-cloropiridin-3-il)-1-piperidin-1-ilmetanona (D21)	Cloruro de 2-cloronicotinoílo	Piperidina
1-(4-yodofenil)-1-morfolin-4-ilmetanona (D22)	Cloruro de 4-yodobenzóílo	Morfolina
4-yodo- <i>N</i> -ciclopropilmetilbenzamida (D23)	Cloruro de 4-yodobenzóílo	Ciclopropilmetilamina
1-(4-yodofenil)-1-pirrolidin-1-ilmetanona	Cloruro de 4-yodobenzóílo	Pirrolidina

139
40

(D24)		
4-yodo-N-ciclobutilbenzamida (D25)	Cloruro de 4-yodobenzofilo	Ciclobutilamina
4-yodo-N,N-dietilbenzamida (D26)	Cloruro de 4-yodobenzofilo	Dietilamina
4-yodo-N-(2-cianoetil)-N-metilbenzamida (D27)	Cloruro de 4-yodobenzofilo	3-metilamino-propionitrilo
1-(3-yodofenil)-1-morfolin-4-ilmetanona (D28)	Cloruro de 3-yodobenzofilo	Morfolina
3-yodo-N-ciclopropilmetilbenzamida (D29)	Cloruro de 3-yodobenzofilo	Ciclopropilmetilamina
4-(4-yodobencensulfonil)-morfolina (D30)	Cloruro de 4-yodobencensulfonilo	Morfolina
4-yodo-N,N-dietilbencensulfonamida (D31)	Cloruro de 4-yodobencensulfonilo	Dietilamina

Descripción 32

5-bromo-2-(1-piperidinil)pirimidina (D32)



Se añadió piperidina (5,1 ml, 51,6 mmol) a una
5 disolución agitada de 5-bromo-2-cloropirimidina (5 g, 25,8
mmol) y trietilamina (9,0 ml, 64,5 mmol) en tolueno (30 ml).
Después de agitar a temperatura ambiente durante 24 horas, la
mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó
con ácido clorhídrico 2 N, salmuera y se secó (sulfato de
10 magnesio). La capa orgánica se filtró, se concentró al vacío
y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en
columna, eluyendo con acetato de etilo para producir el
compuesto del título (D32).

Descripciones 33-35

15 Las descripciones 33-35 (D33-D35) se prepararon
utilizando un método análogo al descrito para la descripción
32 (D32), sustituyendo la piperidina por la amina apropiada
indicada en la tabla:

140
141

Descripción	Amina
5-bromo-2-(1-pirrolidinil)pirimidina (D33)	Pirrolidina
1,1-dióxido de 4-(5-bromo-2-pirimidinil)tiomorfolina (D34)	1,1-dióxido de tiomorfolina
5-bromo-N-metil-2-pirimidinamina (D35)	Metilamina

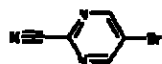
Descripciones 36-37

Las descripciones 36-37 (D36-D37) se prepararon utilizando un método análogo al descrito para la descripción 5 (D5), sustituyendo la morfolina por la amina apropiada indicada en la tabla:

Descripción	Amina
6-cloro-N-(ciclopropilmetil)-3-piridincarboxamida (D36)	Ciclopropilmetilamina
5-(1-azetidinilcarbonil)-2-cloropiridina (D37)	Azetidina

Descripción 38

10 5-bromo-2-pirimidincarbonitrilo (D38)

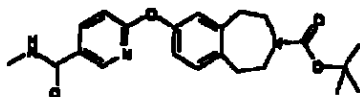


Se disolvió cianuro de sodio (2,30 g, 46,6 mmol) en dimetilformamida (60 ml) y se trató con 5-bromo-2-cloropirimidina (6,0 g, 31,1 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se diluyó con agua y se extrajo con diclorometano. Los extractos de diclorometano se reunieron, se lavaron con agua, se secaron (sulfato de magnesio), se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:4) para producir el compuesto del título (D38).

141
142

Descripción 39

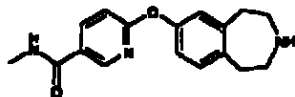
7-({5-[(metilamino)carbonil]-2-piridinil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D39)



5 Se disolvió éster terc-butílico del ácido 7-hidroxí-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico (solicitud internacional PCT (2002), documento WO 02/40471) (8,7 g, 33 mmol) en terc-butanol y se trató con terc-butoxido de potasio (4 g, 36 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a
10 temperatura ambiente, se añadió 6-cloro-N-metilnicotinamida (D10) (5,1 g, 30 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. Se añadió hielo/agua al residuo bruto, produciéndose un
15 precipitado que se recogió mediante filtración. El precipitado sólido se disolvió en acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó (sulfato de magnesio). La capa orgánica se filtró, se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:1) para
20 producir el compuesto del título (D39). RMN (CDCl₃) 8,52 (1H, d, J = 2,4), 8,12 (1H, dd, J = 8,8), 7,16 (1H, m), 6,95-6,81 (3H, m), 6,02 (1H, a), 3,57 (4H, a), 3,02 (3H, d, J = 2,4), 2,89 (4H, a), 1,49 (9H, s).

25 Descripción 40

N-metil-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)-3-piridincarboxamida (D40)

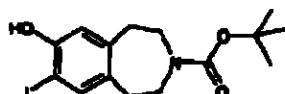


142
143

Se disolvió 7-({5-[(metilamino)carbonil]-2-piridinil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D39) (3,98 g, 10 mmol) en dioxano (40 ml) y se trató con una disolución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (35 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 6 horas y después se concentró al vacío para producir el compuesto del título (D40), MS (ES+) m/e 298 [M+H]⁺.

Descripción 41

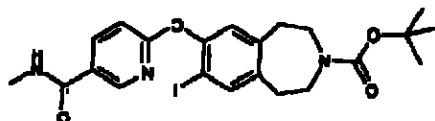
7-hidroxi-8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D41)



Una disolución de éster terc-butílico del ácido 7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico (solicitud internacional PCT (2002), documento WO 02/40471) (5,2 g, 20 mmol) en metilamina al 33% en etanol (30 ml) se agitó a 0°C. Una disolución de yoduro de sodio (4,6 g, 30 mmol) y yodo (5,2 g, 20 mmol) en agua (30 ml) se añadió por debajo de la superficie de la mezcla de reacción. Después de agitar a 0°C durante 1 hora, la mezcla se concentró al vacío. El residuo se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (D41), (7,0 g, 90%), RMN de ¹H (d₆-DMSO) 10,0 (1H, sa), 7,41 (1H, s), 6,65 (1H, s), 3,40 (4H, m), 2,70 (4H, m), 1,40 (9H, s).

Descripción 42

7-yodo-8-({5-[(metilamino)carbonil]-2-piridinil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D42)



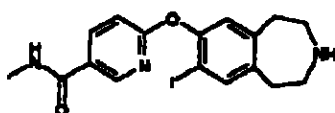
142

143
144

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 240 mg, 6 mmol) a una disolución agitada de 7-hidroxi-8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D41) (1,94 g, 5 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 ml). Después de 10 minutos, se añadió 6-cloro-N-metilnicotinamida (D10) (850 mg, 5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 20 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con agua y diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:hexanos 1:1) para producir el producto del título (D42).

15 **Descripción 43**

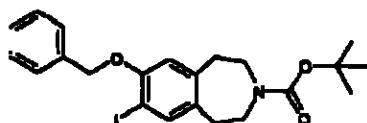
N-metil-6-(8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)-3-piridincarboxamida (D43)



La descripción 43 (D43) se preparó a partir de 7-yodo-8-({5-[(metilamino)carbonil]-2-piridinil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D42) utilizando un método análogo al descrito en la descripción 2 (D2), MS (ES+) m/e 424 [M+H]⁺.

Descripción 44

25 **7-yodo-8-[(fenilmetil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D44)**



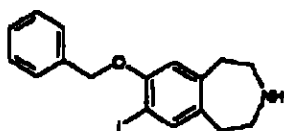
Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 576 mg, 14,4 mmol) a una disolución agitada de 7-hidroxi-8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-

~~144~~
145

carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D41) (4,67 g, 12 mmol) en dimetilformamida (30 ml). Después de 15 minutos, se añadió bromuro de bencilo (2,04 g, 1,4 ml, 12 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con
5 agua y acetato de etilo, la capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:hexanos (1:10) para producir el producto del
10 título (D44).

Descripción 45

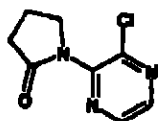
7-yodo-8-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (D45)



La descripción D45 (D45) se preparó a partir de 7-yodo-
15 8-[(fenilmetil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D44) utilizando un método análogo al descrito para la descripción 2 (D2), MS (ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

Descripción 46

20 1-(3-cloro-2-pirazinil)-2-pirrolidinona (D46)



Etapas 1: 1-óxido de 3-cloropirazina

Una mezcla de cloropirazina (9,6 g, 83,3 mmol) y una disolución de peróxido de hidrógeno (al 30%, 16 ml) en ácido acético glacial (26 ml) se calentó hasta 70°C durante 18
25 horas. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente, se vertió en agua (250 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Los extractos de diclorometano se

145
146

reunieron, se lavaron con una disolución de bicarbonato de sodio saturada (2 x 70 ml), agua (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml). La porción orgánica se secó bajo sulfato de sodio y se evaporó al vacío para producir un sólido blanco que se
5 recristalizó en etanol absoluto para producir el compuesto del título (0,45 g), RMN de ^1H (CDCl_3) 8,27-8,26 (1H, d), 8,15 (1H, s), 8,03-8,02 (1H, dd).

Etapas 2: 2,3-dicloropirazina

Se añadió 1-óxido de 3-cloropirazina (D46, etapa 1) (2,2
10 g, 16,9 mmol) lentamente a oxidloruro de fósforo (10 ml) a 60°C. Cuando se terminó la adición, la mezcla se calentó a reflujo durante 60 minutos. Se dejó que la mezcla se enfriase y se vertió en hielo y acetato de sodio sólido (5 g). Esto se agitó hasta que se fundió el hielo y después se extrajo con
15 diclorometano. Los extractos de diclorometano se reunieron, se lavaron con una disolución de bicarbonato de sodio saturada, agua y salmuera. La porción orgánica se secó bajo sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo
20 con una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:20) para producir el compuesto del título (0,86 g), RMN de ^1H (CDCl_3) 8,32 (2H, s).

Etapas 3: 1-(3-cloro-2-pirazinil)-2-pirrolidinona

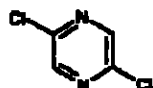
Se añadió hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 67
25 mg, 1,62 mmol) a una disolución de pirrolidinona (0,12 ml, 1,54 mmol) en dimetilformamida seca (5 ml) bajo una atmósfera de argón a 0°C. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió una
disolución de 2,3-dicloropirazina (D46, etapa 2) (250 mg,
30 1,69 mmol) en dimetilformamida seca (2 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (x 3). Los extractos de acetato de etilo se reunieron, se lavaron con salmuera, se secaron
35 sobre sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. El

146
147

residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:pentano (1:1) para producir el compuesto del título (0,10 g), MS (ES+) m/e 198 [M+H]⁺.

5 **Descripción 47**

2,5-dicloropirazina (D47)



Etapla 1: 5-cloro-2-pirazinamina

Se disolvió aminopirazina (10 g, 10,5 mmol) en dimetilformamida seca (60 ml) y se trató con N-
10 clorosuccinimida (15,36 g, 11,5 mmol) bajo una atmósfera de argón a 0°C. La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico. Las
15 capas de éter dietílico se reunieron y se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:pentano (1:9) para producir el compuesto del título (1,40 g), RMN de ¹H (CDCl₃) 8,02 (1H, s), 7,76 (1H, s), 4,61 (2H, s).

20 **Etapla 2: 2,5-dicloropirazina**

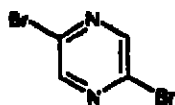
Se disolvió 5-cloro-2-pirazinamida (D47, etapa 1) (2,41 g, 18,6 mmol) en ácido clorhídrico concentrado (24 ml), se enfrió en un baño de hielo-acetona y se trató con una
25 disolución de nitrito de sodio (2,63 g, 38,1 mmol) en agua (18 ml) gota a gota durante un periodo de 1 hora. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y se dejó en agitación durante 1 hora. Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente durante 1 hora, se neutralizó mediante la adición de una disolución de hidróxido de sodio (2 M) y se
30 extrajo con diclorometano. Las capas de diclorometano se reunieron, se secaron bajo sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó

147
148

mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:pentano (1:9) para producir el compuesto del título (0,33 g), RMN de ^1H (CDCl_3) 8,40 (2H, s).

Descripción 48

5 2,5-dibromopirazina (D48)



Etapas 1: 5-bromo-2-pirazinamina

Se disolvió aminopirazina (5,0 g, 52,6 mmol) en cloroformo (150 ml) y se añadió piridina (5,11 ml, 63,2 mmol). Se añadió gota a gota una disolución de bromo (3,24 ml, 63,2 mmol) en cloroformo (50 ml) durante 1 hora. Se dejó la mezcla en agitación durante 30 minutos, se diluyó con agua (50 ml) y se dejó en agitación durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (50 ml), se secó bajo sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:pentano (1:4) para producir el compuesto del título (0,32 g), MS (ES+) m/e 175 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

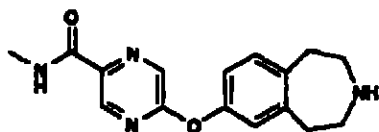
Etapas 2: 2,5-dibromopirazina

Se añadió 5-bromo-2-pirazinamina (D48, etapa 1) (317 mg, 1,82 mmol) a una disolución enfriada (baño de hielo-acetona) de ácido bromhídrico (al 48% acuoso) (2 ml). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió bromo (0,28 ml, 5,46 mmol), seguido de una disolución de nitrito de sodio (314 mg, 4,55 mmol) en agua gota a gota durante 15 minutos. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una disolución de hidróxido de sodio (2,6 g) en agua (7 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas de diclorometano se reunieron y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título (60 mg), RMN de ^1H (CDCl_3) 8,49 (2H, s).

148
149

Descripción 49

N-metil-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)-2-pirazincarboxamida (D49)



Etapas 1: 7-({5-[(metiloxi)carbonil]-2-pirazinil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se añadió de forma discontinua hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral) (6,4 g, 0,16 mmol) a una disolución de éster terc-butílico del ácido 7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico (solicitud internacional PCT (2002), documento WO 02/40471) (40 g, 0,15 mmol) en dimetilformamida seca (200 ml) y se enfrió hasta 5°C durante 15 minutos. Después de 15 minutos, se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 60 minutos. La mezcla se enfrió en un baño de hielo-agua y se añadió de forma discontinua 5-cloro-2-pirazincarboxilato de metilo (31,2 g, 0,18 mol). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se vertió en agua (500 ml) y hielo (500 ml) y se agitó hasta que el hielo se fundió. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se disolvió en acetato de etilo (1500 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con salmuera (200 ml), se secó bajo sulfato de sodio y se evaporó al vacío. El producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:hexano (1:2) para producir el compuesto del título (35,07 g).

Etapas 2: Ácido 5-[(3-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazincarboxílico

Se añadió una disolución de hidróxido de sodio 2 M (110 ml) a una disolución de 7-({5-[(metiloxi)carbonil]-2-

pirazinil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D49, etapa 1) (29,38 g, 73,6 mmol) en acetona (480 ml), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos. La mezcla se
5 acidificó con ácido clorhídrico 2 M y después se vertió en agua (2 l). El sólido blanco resultante se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se disolvió en acetato de etilo (1 l). Esta disolución se secó bajo sulfato de sodio y se evaporó al vacío para producir el compuesto del título
10 (27,3 g), MS (ES+) m/e 384 [M+H]⁺.

Etapas 3: 7-({5-[(metilamino)carbonil]-2-pirazinil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (16,6 g, 102 mmol) a
15 una disolución de ácido 5-[(3-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazincarboxílico (D49, etapa 2) (37,5 g, 97 mmol) en diclorometano seco (400 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió
20 metilamina (disolución 2 M en tetrahidrofurano) (100 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:cloroformo (1:1) para producir el compuesto del título
25 (25,8 g), MS (ES+) m/e 399 [M+H]⁺.

Etapas 4: N-metil-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)-2-pirazincarboxamida

Una disolución de 7-({5-[(metilamino)carbonil]-2-pirazinil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-
30 carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D49, etapa 3) (44,26 g, 0,11 mol) en diclorometano (800 ml) se añadió gota a gota a una disolución en agitación de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (270 ml, 1,1 mol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 60 minutos. Se añadió más
35 cantidad de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (30 ml, 0,12

150
151

mol) y la mezcla se agitó durante 60 minutos. El sólido blanco resultante se recogió mediante filtración y se lavó con diclorometano. El sólido se disolvió en agua (2 l) y se basificó mediante la adición de una disolución de carbonato de sodio saturada. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y los extractos se filtraron a través de celite. El celite se lavó con metanol y los lavados de diclorometano y metanol reunidos se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título (25,1 g), MS (ES+) m/e 299 [M+H]⁺.

Descripciones 50-52

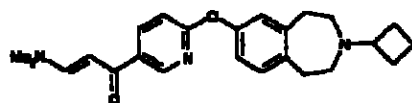
Las descripciones 50-52 (D50-D52) se prepararon y utilizaron sin mayor caracterización utilizando el método descrito para la descripción 5 (D5) a partir del haluro de arilo y la amina apropiados indicados en la tabla:

Descripción	Haluro de arilo	Amina
N-etil-4-yodo-N-[2-(metil-oxi)etil]benzamida (D50)	Cloruro de 4-yodobenzoflo	2-metoxietiletilamina
4-yodo-N-metilbenzamida (D51)	Cloruro de 4-yodobenzoflo	Metilamina
1-[(3-yodofenil)carbonil]-pirrolidina (D52)	Cloruro de 3-yodobenzoflo	Pirrolidina

Descripción 53

(2E)-1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona (D53)

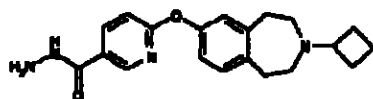
151
152



Una mezcla de 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}etanona (E214) (186 mg, 0,55 mmol), dimetilformamidadimetilacetilo (0,25 ml) y xileno (4 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas. El residuo se diluyó con tolueno y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (D53), MS (ES+) m/e 392 [M+H]⁺.

Descripción 54

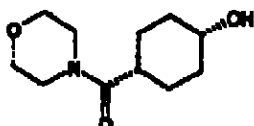
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridincarbonhidrazida (D54)



Una mezcla de cloruro de tionilo (2 ml) y ácido 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridincarboxílico (E196b) (200 mg, 0,59 mmol) se agitó a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para producir un residuo bruto. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml), se enfrió hasta 0°C y se añadió gota a gota hidrato de hidrazina (1,5 ml) en tetrahidrofurano (1,5 ml). Se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción entonces se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de carbonato de sodio, agua, salmuera y se secó (sulfato de magnesio). La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título (D54), MS (ES+) m/e 361 [M+H]⁺.

Descripción 55

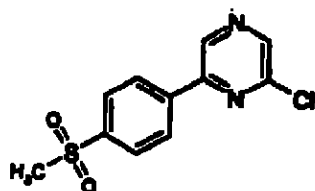
cis-4-(4-morfolinilcarbonil)ciclohexanol (D55)



Una disolución de ácido *cis*-4-hidroxyciclohexan-
carboxílico (720 mg, 0,5 mmol), hidrocloreuro de 1-(3-
5 dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,33 g, 6 mmol) y 1-
hidroxi-7-azabenzotriazol (816 mg, 6 mmol) en diclorometano
(6 ml) se trató con morfolina (1,3 ml, 15 mmol). Después de
agitar a temperatura ambiente durante 18 horas, la reacción
bruta se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX
(Varian bond-elute, 5 g) y se lavó con metanol y después con
10 una mezcla de amoniaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones
básicas reunidas se concentraron al vacío, y el residuo
resultante se purificó mediante cromatografía en columna
eluyendo con una mezcla de amoniaco
0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir el
15 compuesto del título (D55), MS (ES+) m/e 214 [M+H]⁺.

Descripción 56

2-cloro-6-[4-(metilsulfonil)fenil]pirazina (D56)



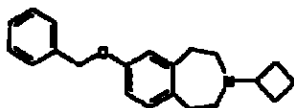
Se calentaron hasta 80°C durante 16 horas 2,6-
dicloropirazina (2,98 g, 20,0 mmol), ácido [4-
20 (metilsulfonil)fenil]borónico (2 g, 10,0 mmol),
tetrakis(trifenilfosfina)paladio (1,15 g, 1,0 mmol), fosfato
de potasio (10,2 g, 48 mmol) y dimetilformamida (90 ml). El
disolvente se eliminó al vacío y el producto se disolvió en
cloroformo y se filtró a través de celite. El filtrado se
25 lavó con agua y después se separó. El residuo se purificó

153
154

mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:hexano (4:6) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 270 [M+H]⁺.

Ejemplo 1

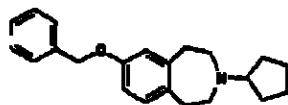
- 5 **7-benciloxi-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E1)**



- Se disolvió 7-benciloxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina (D2) (25,3 g, 100 mmol) en ácido acético al 2,5% en diclorometano (400 ml) a 0°C y se trató gota a gota con ciclobutanona (11,2 ml, 150 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió de forma discontinua triacetoxiborohidruro de sodio (31,8 g, 150 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se basificó con una disolución de carbonato de sodio saturada y se extrajo con diclorometano. Los extractos reunidos se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo bruto se trituró con hexano y se filtró para producir el producto del título (E1), MS (ES+) m/e 308 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 2**

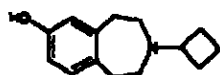
- 7-benciloxi-3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E2)**



- El compuesto del título (E2) se preparó a partir de 7-benciloxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina (D2) y ciclopentanona utilizando el método descrito para el ejemplo 1, MS (ES+) m/e 322 [M+H]⁺.

Ejemplo 3.

- 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3)**



Se disolvió 7-benciloxi-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E1) (9,22 g, 30 mmol) en etanol (150 ml) y tetrahidrofurano (50 ml). Se añadió paladio (1,5 g, al 10% sobre pasta de carbón) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante 5 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se trituró con éter dietílico y se filtró para producir el producto del título (E3), MS (ES+) m/e 218 [M+H]⁺.

Ejemplo 4

3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E4)

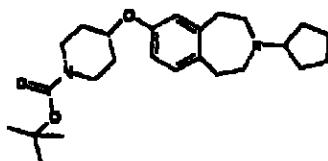
El compuesto del título (E4) se preparó a partir de 7-



15 benciloxi-3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E2) utilizando el método descrito para el ejemplo 3 (E3), RMN de ¹H (DMSO, d6) 9,08 (1H, sa), 6,70 (1H, d), 6,53-6,47 (2H, m), 3,31-2,50 (9H, m).

Ejemplo 5a

20 éster terc-butílico del ácido 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-carboxílico (E5a)

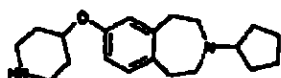


Se agitaron 3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E4) (1,1 g, 4,8 mmol), éster terc-

butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico (1,15 g, 5,7 mmol), azodicarboxilato de di-terc-butilo (1,31 g, 5,7 mmol) y trifenilfosfina (1,5 g, 5,7 mmol) a temperatura ambiente durante 16 horas en tetrahidrofurano (20 ml). La
 5 mezcla se acidificó con ácido acético y se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó
 10 mediante una cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (1:9:90) para producir el producto del título (E5a), MS (ES+) m/e 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 5

15 3-ciclopentil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E5)



Se disolvió el éster terc-butílico del ácido 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-carboxílico (E5a) (593 mg, 1,43 mmol) en
 20 diclorometano (5 ml) y se trató con ácido trifluoroacético (3 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se concentró al vacío y se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 5 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol
 25 (1:9). Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (1:9:90) para producir el producto del título (E5), MS (ES+) m/e 315 [M+H]⁺.

30 Ejemplos 6-12

Los ejemplos 6-12 (E6-E12) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) o

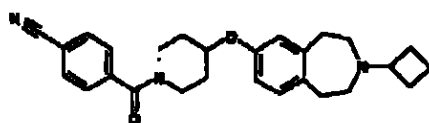
3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E4), y el alcohol apropiado indicado en la tabla utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 5a (E5a), seguido del método descrito para la preparación del ejemplo 5 (E5).

5

Ejemplo	Material de partida	Alcohol	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	E3	éster terc-butílico del ácido 4-hidroxipiperidin-1-carboxílico	301
3-ciclobutil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E7)	E4	éster terc-butílico del ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico	315
3-ciclobutil-7-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E8)	E3	éster terc-butílico del ácido (R)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico	301
3-ciclobutil-7-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E9)	E3	éster terc-butílico del ácido (R)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico	287
3-ciclobutil-7-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E10)	E3	éster terc-butílico del ácido (S)-3-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico	287
3-ciclobutil-7-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E11)	E3	éster terc-butílico del ácido (S)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico	301
3-ciclopentil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E12)	E4	éster terc-butílico del ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico	329

Ejemplo 13

4-{1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]metanoil}benzonitrilo (E13)



Se agitaron ácido 4-cianobenzoico (147 mg, 1 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (154 mg, 1 mmol) y poli(N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metilestireno) (1,8 mmol/g, 555 mg, 1 mmol) a temperatura ambiente en diclorometano (5 ml) durante 15 minutos. Se añadió 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) (150 mg, 0,5 mmol) y se continuó la agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 5 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna eluyendo con diclorometano, y después con una mezcla de amoniaco 0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir el producto del título (E13), MS (ES+) m/e 430 [M+H]⁺.

Ejemplos 14-42

Los ejemplos 14-42 (E14-E42) se prepararon utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 13 (E13) a partir de la amina y el ácido apropiados según se indica en la tabla:

Ejemplo	Amina	Ácido	LC/MS (M+H ⁺)
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(tetrahidropiran-4-il)metanona (E14)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido tetrahidropiran-4-carboxílico	413
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-ciclohexilmetanona (E15)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido ciclohexancarboxílico	411
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-isoquinolein-1-ilmetanona	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido isoquinolein-1-carboxílico	456

(E16)			
4-{(E)-3-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-3-oxopropenil}benzonitrilo (E17)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido (E)-3-(4-cianofenil)-acrílico	456
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-isoquinolein-6-ilmetanona (E18)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido isoquinolein-6-carboxílico	456
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(5-metilisoxazol-3-il)metanona (E19)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido 5-metil-isoxazol-3-carboxílico	410
1-benzotiazol-6-il-1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]metanona (E20)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido benzotiazol-6-carboxílico	462
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-piridin-4-ilmetanona (E21)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido isonicotínico	406
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-[4-(1-pirrolidin-1-ilmetanoil)fenil]metanona (E22)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido 4-(1-pirrolidin-1-ilmetanoil)-benzoico (documento WO 03/04468)	502
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-tiofen-3-ilmetanona (E23)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido tiofen-3-carboxílico	411
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido furan-3-carboxílico	395

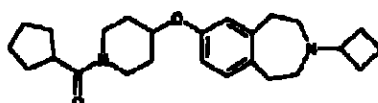
furan-3-ilmetanona (E24)			
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-il]-1-(tetrahidro-piran-4-il)metanona (E25)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E7)	Ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	427
1-[(R)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)pirrolidin-1-il]-1-(tetrahidro-piran-4-il)metanona (E26)	3-ciclobutil-7-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E8)	Ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	413
1-[(R)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]-1-(tetrahidro-piran-4-il)metanona (E27)	3-ciclobutil-7-((R)-1-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E9)	Ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	399
1-[(S)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]-1-(tetrahidro-piran-4-il)metanona (E28)	3-ciclobutil-7-((S)-1-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E10)	Ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	399
1-[(S)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]-1-(tetrahidro-piran-4-il)metanona (E29)	3-ciclobutil-7-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E11)	Ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico	413
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(metansulfonilfenil)-metanona (E30)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido 4-metan-sulfonilbenzoico	483
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-pirazin-2-ilmetanona (E31)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido 2-pirazin-carboxílico	407
5-{1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido 6-hidroxi-nicotínico	422

11]metanoil}-1H-piridona (E32)			
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanona (E33)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido 2,3-dihidrobencofuran-5-carboxílico	447
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-3-metoxipropan-1-ona (E34)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido 3-metoxipropiónico	387
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metanona (E35)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Ácido 2,3-dihidrobencofuran-7-carboxílico	447
4-{1-[4-(3-ciclopentil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-il]metanoil}benzonitrilo (E36)	3-ciclopentil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E12)	Ácido 4-cianobenzoico	458
1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-il]-1-[4-(1-pirrolidin-1-ilmetanoil)fenil]metanona (E37)	3-ciclopentil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E12)	Ácido 4-(1-pirrolidin-1-ilmetanoil)-benzoico (documento WO 03/04468A1)	530
4-{1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]metanoil}benzonitrilo (E38)	3-ciclopentil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E5)	Ácido 4-cianobenzoico	444
1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-piridin-4-ilmetanona (E39)	3-ciclopentil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E5)	Ácido isonicotínico	420
1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-	3-ciclopentil-7-(piperidin-4-iloxi)-	Ácido quinolein-6-carboxílico	470

benzo[d]azepin-7- iloxi)piperidin-1-il]-1- quinolein-6-ilmetanona (E40)	2,3,4,5-tetrahidro-1H- benzo[d]azepina (E5)		
1-[4-(3-ciclopentil- 2,3,4,5-tetrahidro-1H- benzo[d]azepin-7- iloxi)piperidin-1-il]-1- [4-(1-pirrolidin-1- ilmetanoil)fenil]metanona (E41)	3-ciclopentil-7- (piperidin-4-iloxi)- 2,3,4,5-tetrahidro-1H- benzo[d]azepina (E5)	Ácido 4-(1- pirrolidin-1- ilmetanoil)- benzoico (documento WO 03/04468A1)	516
1-bifenil-4-il-1-[4-(3- ciclopentil-2,3,4,5- tetrahidro-1H- benzo[d]azepin-7- iloxi)piperidin-1- il]metanona (E42)	3-ciclopentil-7- (piperidin-4-iloxi)- 2,3,4,5-tetrahidro-1H- benzo[d]azepina (E5)	Ácido 4-bifenil- carboxílico	495

Ejemplo 43

1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-
iloxi)piperidin-1-il]-1-ciclopentilmetanona (E43)



5 Se agitó 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-
tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) (150 mg, 0,5 mmol) en
diclorometano (5 ml) con poli(dietilaminometilestireno) (3,2
mmol/g, 625 mg, 2 mmol). Se añadió cloruro de
ciclopentacarbonilo (80 µl, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a
10 temperatura ambiente durante 16 horas. La resina se filtró,
se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró al
vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en
columna, eluyendo con diclorometano, y después con una mezcla
de amoniaco 0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir
15 el compuesto del título (E43), MS (ES+) m/e 397 [M+H]⁺.

Ejemplos 44-51

Los ejemplos 44-51 (E44-E51) se prepararon utilizando un
método análogo al descrito para el ejemplo 43 (E43) a partir

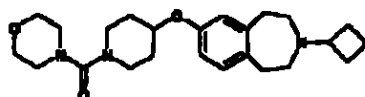
de la amina y el cloruro de carbonilo adecuados, según se indica en la tabla:

Ejemplo	Amina	Cloruro de carbonilo	LC/MS (M+H ⁺)
4-{1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-il]metanoil}benzonitrilo (E44)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E7)	Cloruro de 4-cianobenzofilo	444
4-{1-[(R)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)pirrolidin-1-il]metanoil}benzonitrilo (E45)	3-ciclobutil-7-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E8)	Cloruro de 4-cianobenzofilo	430
4-{1-[(R)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]metanoil}benzonitrilo (E46)	3-ciclobutil-7-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E9)	Cloruro de 4-cianobenzofilo	416
4-{1-[(S)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]metanoil}benzonitrilo (E47)	3-ciclobutil-7-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E10)	Cloruro de 4-cianobenzofilo	416
4-{1-[(S)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]metanoil}benzonitrilo (E48)	3-ciclobutil-7-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E11)	Cloruro de 4-cianobenzofilo	430
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona (E49)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Cloruro de 2,2-dimetilpropionilo	385
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-ciclopropilmetanona (E50)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Cloruro de ciclopropan-carbonilo	369

1-ciclobutil-1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]metanona (E51)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Cloruro de ciclobutan-carbonilo	383
--	---	---------------------------------	-----

Ejemplo 52

4-{1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]morfolin-4-il}metanona (E52)



5 Se agitó 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) (150 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (5 ml) con poli(dietilaminometilestireno) (3,2 mmol/g, 625 mg, 2 mmol). Se añadió cloruro de morfolin-carbamofilo (70 μ l, 0,6 mmol) y la mezcla se agitó a
10 temperatura ambiente durante 16 horas. La resina se filtró, se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano, y después con una mezcla de amoniaco 0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir
15 el compuesto del título (E52), MS (ES+) m/e 414 [M+H]⁺.

Ejemplos 53-60

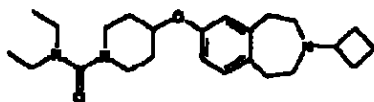
Los ejemplos 53-60 (E53-E60) se prepararon utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 52 (E52) a partir de la amina y el cloruro de carbonilo adecuados, según se
20 indica en la tabla:

Ejemplo	Amina	Cloruro de carbonilo	LC/MS (M+H ⁺)
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-il]morfolin-4-ilmetanona	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E7)	Cloruro de morfolin-4-carbonilo	428

(E53)			
1-[(R)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E54)	3-ciclobutil-7-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E8)	Cloruro de morfolin-4-carbonilo	414
1-[(R)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E55)	3-ciclobutil-7-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E9)	Cloruro de morfolin-4-carbonilo	400
1-[(S)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E56)	3-ciclobutil-7-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E10)	Cloruro de morfolin-4-carbonilo	400
Diisopropilamida del ácido 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-carboxílico (E57)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Cloruro de diisopropil-carbonilo	428
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-pirrolidin-1-ilmetanona (E58)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Cloruro de pirrolidin-1-carbonilo	398
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-piperidin-1-ilmetanona (E59)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Cloruro de piperidin-1-carbonilo	412
1-[(S)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E60)	3-ciclobutil-7-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E11)	Cloruro de morfolin-4-carbonilo	414

Ejemplo 61

Dietilamida del ácido 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-carboxílico (E61)



Se añadió lentamente 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) (1,5 g, 5 mmol) disuelto en tolueno (40 ml) a una disolución de fosgeno al 20% en tolueno (12,5 ml, 25 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y se concentró al vacío para producir un residuo bruto (1,91 g). El producto bruto (300 mg, 0,75 mmol) se añadió entonces a una suspensión agitada de dietilamina (207 µl, 2 mmol) y poli(dietilaminometilestireno) (3,2 mmol/g, 1,41 g, 4,5 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con diclorometano y después con una mezcla de amoniaco 0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir el producto del título (E61), MS (ES+) m/e 400 [M+H]⁺.

Ejemplos 62-65

Los ejemplos 62-65 (E62-E65) se prepararon utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 61 (E61) a partir de 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) y la amina adecuada, según se indica en la tabla:

25

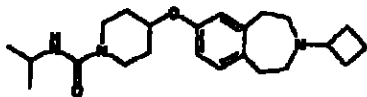
Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(1,3-dihidroisoindol-2-il)metanona (E62)	2,3-dihidro-1H-isoindol	446
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-	3,4,5,6-tetrahidro-2H-	491

1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidín-1-il] -1-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)metanona (E63)	[1,2']bipirazinilo	
Isopropil(2-metoxietil)amida del ácido 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidín-1-carboxílico (E64)	Isopropil(2-metoxietil)amina	444
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidín-1-il] -1-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)metanona (E65)	1,1-dióxido de tiomorfolina	462

Ejemplo 66

Isopropilamida del ácido 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidín-1-carboxílico (E66)

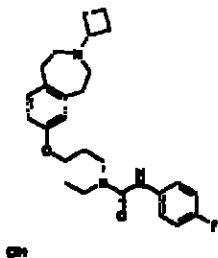
5 Una disolución de 3-ciclobutil-7-(piperidín-4-iloxi)-



2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) (150 mg, 0,5 mmol) e isocianato de isopropilo (60 µl, 0,6 mmol) en diclorometano (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano y después con una mezcla de amoníaco 0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir el producto del título (E66), MS (ES+) m/e 386 [M+H]⁺.

Ejemplo 67

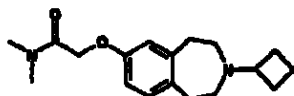
15 (4-fluorofenil)amida del ácido 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidín-1-carboxílico (E67)



El ejemplo 67 se preparó a partir de 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) e isocianato de 4-fluorofenilo utilizando el método descrito para el ejemplo 66 (E66), MS (ES+) m/e 438 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 68**

2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N,N-dimetilacetamida (E68)



Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 60 mg, 1,5 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (200 mg, 0,9 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 ml). Después de 0,5 horas, se añadió 2-cloro-N,N-dimetilacetamida (0,3 ml, 2,4 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 120°C durante 6 horas. Se dejó que la reacción se enfriase, la mezcla bruta se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se redujeron al vacío para producir el compuesto del título (E68), MS (ES+) m/e 303 [M+H]⁺.

Ejemplos 69-71

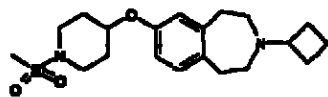
Los ejemplos 69-71 (E69-E71) se prepararon utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 69 (E68) a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y el cloruro adecuado indicado en la tabla:

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-fenilacetamida (E69)	2-cloro-N-fenilacetamida	351
2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-	2-cloro-1-pirrolidin-	329

benzo[d]azepin-7-iloxi)-1-pirrolidin-1-iletanona (E70)	1-iletanona	
2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-1-morfolin-4-iletanona (E71)	2-cloro-1-morfolinil-4-iletanona	345

Ejemplo 72

3-ciclobutil-7-(1-metansulfonilpiperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E72)



5 Se agitó 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) (150 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (5 ml) con poli(dietilaminometilestireno) (3,2 mmol/g, 625 mg, 2 mmol). Se añadió cloruro de metansulfonilo (43 µl, 0,55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La resina se filtró, se lavó con diclorometano y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir el compuesto del título (E72), MS
10
15 (ES+) m/e 379 [M+H]⁺.

Ejemplos 73-78

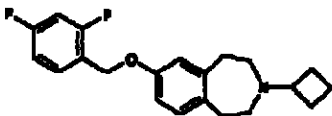
Los ejemplos 73-78 (E73-E78) se prepararon utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 72 (E72) a partir de la amina y el cloruro de sulfonilo apropiados indicados en
20 la tabla:

Ejemplo	Amina	Cloruro de sulfonilo	LC/MS (M+H ⁺)
4-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-sulfonil]benzonitrilo	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Cloruro de 4-cianobencen-sulfonilo	466

(E73)			
3-ciclobutil-7-[1-(3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil)piperidin-4-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E74)	3-ciclobutil-7-((R)-1-3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6)	Cloruro de 3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonilo	460
4-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-sulfonil]benzonitrilo (E75)	3-ciclobutil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E7)	Cloruro de 4-cianobencen-sulfonilo	480
4-[(R)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)pirrolidin-1-sulfonil]benzonitrilo (E76)	pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E8)	Cloruro de 4-cianobencen-sulfonilo	466
4-[(R)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-sulfonil]benzonitrilo (E77)	3-ciclobutil-7-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E9)	Cloruro de 4-cianobencen-sulfonilo	452
4-[(S)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-sulfonil]benzonitrilo (E78)	3-ciclobutil-7-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E10)	Cloruro de 4-cianobencen-sulfonilo	452

Ejemplo 79

3-ciclobutil-7-(2,4-difluorobenciloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E79)



5 Se añadió carbonato de potasio (778 mg, 5,6 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (868 mg, 4,0 mmol), bromuro de 2,4-difluorobencilo (0,25 ml, 2,1 mmol) y yoduro de potasio (25

mg) en butanona (9 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas, se enfrió, se filtró y se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante mediante una cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:etanol:diclorometano (0,25:2,25:97,5, y después 1:9:10) produjo el compuesto del título (E79), MS (ES+) m/e 344 [M+H]⁺.

Ejemplos 80-87

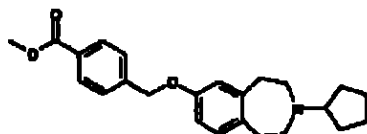
Los ejemplos 80-87 (E80-E87) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y el haluro adecuado, según se indica en la tabla, utilizando el método general descrito para el ejemplo 80 (E80):

Ejemplo	Haluro	LC/MS (M+H ⁺)
3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7- iloximetil)benzonitrilo (E80)	3-bromometilbenzo- nitrilo	333
3-ciclobutil-7-(3-metoxibenciloxi)- 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E81)	1-bromometil-3- metoxibenceno	338
3-ciclobutil-7-(piridin-2-ilmetoxi)- 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E82)	2-bromometilpiridina	309
3-ciclobutil-7-(piridin-3-ilmetoxi)- 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E83)	3-bromometilpiridina	309
3-ciclobutil-7-(piridin-4-ilmetoxi)- 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E84)	4-bromometilpiridina	309
2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H- benzo[d]azepin-7-iloximetil)- benzonitrilo (E85)	2-bromometilbenzo- nitrilo	333
4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H- benzo[d]azepin-7-iloximetil)-	4-bromometilbenzo- nitrilo	333

benzonitrilo (E86)		
6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-1-metil-1H-quinolein-1-ona (E87)	6-bromometil-1-metil-1H-quinolein-2-ona	389

Ejemplo 88

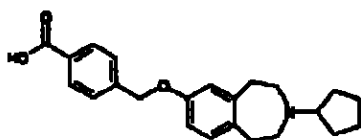
Éster metílico del ácido 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico (E88)



- 5 El éster metílico del ácido 4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico (D4) (2,83 g, 9,1 mmol) y ciclopentanona (1,6 ml, 18,2 mmol) se disolvieron en diclorometano (30 ml) y ácido acético (0,5 ml). Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3,85 g, 18,2 mmol) y la
- 10 disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se lavó con una disolución saturada de carbonato de sodio, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con
- 15 una mezcla de amoníaco 0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir el compuesto del título (E88), MS (ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

Ejemplo 89

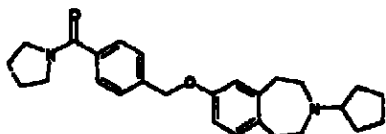
- 20 **Ácido 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo-[d]azepin-7-iloximetil)benzoico (E89)**



Se disolvió el éster metílico del ácido 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-
 5 iloximetil)benzoico (E88) (3,1 g, 8,1 mmol) en una mezcla de metanol (90 ml), hidróxido de sodio 2 N (12 ml) y agua (30 ml). La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4 horas y después se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío para eliminar los disolventes orgánicos y después se acidificó hasta pH 6 (ácido clorhídrico 2 N). Los
 10 precipitados resultantes se filtraron, se lavaron con agua y se secaron al vacío para producir el compuesto del título (E89), MS (ES+) m/e 366 [M+H]⁺.

Ejemplo 90

1- [4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-
 15 iloximetil)fenil]-1-pirrolidinilmetanona (E90)



Se disolvieron el ácido 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico (E89)
 (0,201 mg, 0,55 mmol), 1,3-diisopropilcarbodiimida (44 µl, 0,6 mmol) e hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (82 mg, 0,6
 20 mmol) en una mezcla de diclorometano (2 ml) y dimetilformamida (1 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se añadió pirrolidina (41 µl, 0,5 mmol) y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 16 horas. La reacción bruta se aplicó a un cartucho de
 25 intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 5 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol

(1:9). Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir el
5 compuesto del título (E90), MS (ES+) m/e 419 [M+H]⁺.

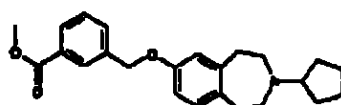
Ejemplos 91-93

Los ejemplos 91-93 (E91-935) se prepararon utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 90 (E90) a partir del
10 ácido 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico (E89) y la amina adecuada indicada en la tabla:

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)fenil]-1-morfolin-4-ilmetanona (E91)	Morfolina	435
1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)fenil]-1-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)metanona (E92)	1-piridin-4-ilpiperazina	511
1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)fenil]-1-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]metanona (E93)	1-(4-fluorofenil)piperazina	528

Ejemplo 94

15 Éster metílico del ácido 3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico (E94)

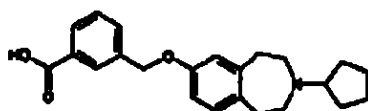


El ejemplo 94 (E94) se preparó de una manera análoga al ejemplo 88 (E88) a partir del éster terc-butílico del ácido

7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico
(documento WO 02/40471) y el éster metílico del ácido 3-
bromometilbenzoico utilizando los métodos indicados en la
descripción 3 (D3), descripción 4 (D4) y ejemplo 88 (E88), MS
5 (ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

Ejemplo 95

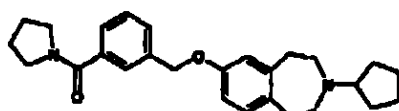
**Ácido 3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo-[d]azepin-7-
iloximetil)benzoico (E95)**



El ejemplo 95 (E95) se preparó a partir del éster
10 metílico del ácido 3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico del ejemplo 94 (E94)
utilizando el procedimiento indicado para el ejemplo 89
(E89), MS (ES+) m/e 366 [M+H]⁺.

Ejemplo 96

15 **1-[3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-
iloximetil)fenil]-1-pirrolidinilmetanona (E96)**



El ejemplo 96 (E96) se preparó a partir de pirrolidina y
ácido 3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo-[d]azepin-
7-iloximetil)benzoico (E95) utilizando el procedimiento
20 indicado para el ejemplo 90 (E90), MS (ES+) m/e 419 [M+H]⁺.

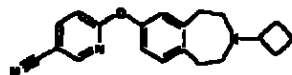
Ejemplos 97-99

Los ejemplos 97-99 (E97-E99) se prepararon a partir del
ácido 3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo-[d]azepin-
7-iloximetil)benzoico (E95) y la amina adecuada indicada en
25 la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el
ejemplo 96 (E96):

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
1- [3- (3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil) fenil] -1-morfolin-4-ilmetanona (E97)	Morfolina	435
1- [3- (3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil) fenil] -1- (4-piridin-4-ilpiperazin-1-il) metanona (E98)	1-piridin-4-ilpiperazina	511
1- [3- (3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil) fenil] -1- [4- (4-fluorofenil)piperazin-1-il] metanona (E99)	1- (4-fluorofenil)piperazina	528

Ejemplo 100

6- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)nicotinonitrilo (E100)



- 5 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 60 mg, 1,5 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (200 mg, 0,9 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 ml). Después de 0,5 horas, se añadió 6-cloronicotinilnitrilo (250 mg, 1,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 120°C durante 6 horas. Se dejó que la reacción se enfriase y la mezcla bruta se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones
- 10 básicas reunidas se redujeron al vacío para producir el compuesto del título (E100), MS (ES⁺) m/e 320 [M+H]⁺.
- 15

Ejemplos 101-120

Los ejemplos 101-120 (E101-E120) se prepararon utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 100

(E100) a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y el cloruro aromático apropiado indicado en la tabla:

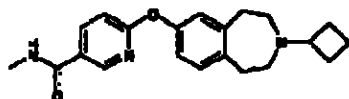
5

Ejemplo	Cloruro	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-(piridin-2-iloxi)- 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E101)	2-cloropiridina	295
1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro- 1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3- il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E102)	1-(6-cloropiridin-3- il)-1-morfolin-4- ilmetanona (D5)	408
1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro- 1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3- il]-1-pirrolidin-1-ilmetanona (E103)	1-(6-cloropiridin-3- il)-1-pirrolidin-1- ilmetanona (D6)	392
6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H- benzo[d]azepin-7-iloxi)nicotinamida (E104)	6-cloronicotinamida (D7)	338
6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H- benzo[d]azepin-7-iloxi)-N,N- dimetilnicotinamida (E105)	6-cloro-N,N- dimetilnicotinamida (D8)	366
6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H- benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-etil-N- metilnicotinamida (E106)	6-cloro-N-etil-N- metilnicotinamida (D9)	380
6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H- benzo[d]azepin-7-iloxi)-N- ciclopentilnicotinamida (E107)	6-cloro-N-ciclopentil- nicotinamida (D11)	406
1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro- 1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3- il]-1-piperidin-1-ilmetanona (E108)	1-(6-cloropiridin-3- il)-1-piperidin-1- ilmetanona (D12)	406
1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro- 1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-4- il]-1-piperidin-1-ilmetanona (E109)	1-(2-cloropiridin-4- il)-1-piperidin-1- ilmetanona (D13)	406
1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro- 1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-4- il]-1-pirrolidin-1-ilmetanona (E110)	1-(2-cloropiridin-4- il)-1-pirrolidin-1- ilmetanona (D14)	392
1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro- 1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-4- il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E111)	1-(2-cloropiridin-4- il)-1-morfolin-4- ilmetanona (D15)	408

1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-2-il]-1-piperidin-1-ilmetanona (E112)	1-(6-cloropiridin-2-il)-1-piperidin-1-ilmetanona (D16)	406
1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-2-il]-1-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)metanona (E113)	1-(6-cloropiridin-2-il)-1-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)metanona (D17)	466
1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-2-il]-1-pirrolidin-1-ilmetanona (E114)	1-(6-cloropiridin-2-il)-1-pirrolidin-1-ilmetanona (D18)	392
1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-2-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E115)	1-(6-cloropiridin-2-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (D19)	408
1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E116)	1-(2-cloropiridin-3-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (D20)	408
1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]-1-piperidin-1-ilmetanona (E117)	1-(2-cloropiridin-3-il)-1-piperidin-1-ilmetanona (D21)	406
3-ciclobutil-7-(pirazin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E118)	2-cloropirazina	296
3-ciclobutil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E119)	2-cloropirimidina	296
7-(5-bromopirimidin-2-iloxi)-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E120)	5-bromo-2-cloropirimidina	375

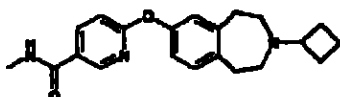
Ejemplo 121

6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-metilnicotinamida (E121)



- 5 Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 60 mg, 1,5 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3)

- (200 mg, 0,9 mmol) en sulfóxido de dimetilo (10 ml). Después de 0,5 horas, se añadió 6-cloro-*N*-metilnicotinamida (D10) (400 mg, 2,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 120°C durante 6 horas. Se dejó que la reacción se enfriase y la mezcla bruta se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se redujeron al vacío para producir el compuesto del título (E121), RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,56 (1H, dd, $J = 2,4, 0,4$ Hz), 8,48 (1H, ma), 8,20 (1H, dd, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,03 (1H, dd, $J = 8,4, 0,4$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 6,86 (1H, dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz), 2,87-2,77 (8H, m), 2,36 (4H, m), 2,00 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,58 (2H, m), MS (ES+) m/e 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
- Ejemplo 121 (procedimiento alternativo 1)**
6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-*N*-metilnicotinamida (E121)

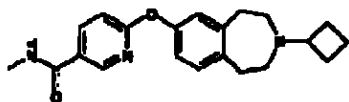


- Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,331 g, 8,28 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (1,5 g, 6,9 mmol) en sulfóxido de dimetilo (15 ml). Después de 0,5 horas, se añadió 6-cloro-*N*-metilnicotinamida (D10) (2,34 g, 13,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 100°C durante 18 horas. Se dejó que la reacción se enfriase hasta la temperatura ambiente y después se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se lavó con más volúmenes de acetato de etilo. Las capas orgánicas reunidas entonces se lavaron con agua, salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y después se filtraron. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna,

eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:etanol:diclorometano (0,5:4,5:9,5, después 1:9:90) para producir el compuesto del título (E121), que después se recristalizó en tolueno, RMN de ^1H (DMSO- d_6) δ 8,56 (1H, dd, J = 2,4, 0,4 Hz), 8,48 (1H, ma), 8,20 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,4, 0,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 8,0, 2,4 Hz), 2,87-2,77 (8H, m), 2,36 (4H, m), 2,00 (2H, m), 1,78 (2H, m), 1,58 (2H, m), MS (ES+) m/e 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10 **Ejemplo 121 (procedimiento alternativo 2)**

6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-



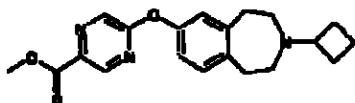
iloxi)-N-metilnicotinamida (E121)

Una mezcla de N-metil-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)-3-piridincarboxamida (D40) (1,04 g, 3,5 mmol) en diclorometano (12 ml) que contiene ácido acético (240 μl) a 0°C se trató gota a gota con ciclobutanona (400 μl , 5,3 mmol) y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla entonces se enfrió hasta 0°C y se trató de forma discontinua con triacetoxiborohidruro de sodio (1,11 g, 5,3 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La disolución se basificó cuidadosamente con hidróxido de sodio 2 N, se agitó durante 30 minutos, y después se extrajo con diclorometano. Los extractos reunidos se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El material bruto se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano, y después con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (1:9:90) para producir el compuesto del título (E121), MS (ES+) m/e 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30 **Ejemplo 122**

Éster metílico del ácido 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-carboxílico (E122)

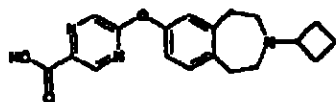
Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite



mineral, 332 mg, 8,3 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (1,64 g, 7,5 mmol) en dimetilformamida (4 ml). Después de 0,5 horas, se añadió una disolución del éster metílico del ácido 5-cloropirazin-2-carboxílico (1,95 g, 11,3 mmol) en dimetilformamida (8 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano, y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, y se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se filtró, se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir el compuesto del título (E122), MS (ES+) m/e 354 [M+H]⁺.

Ejemplo 123a

Ácido 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-carboxílico (E123a)



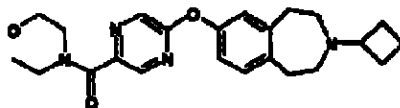
Se disolvió el éster metílico del ácido 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-carboxílico (E122) (880 mg, 2,5 mmol) en una mezcla de etanol (15 ml) e hidróxido de sodio 2 N (4 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 y después se concentró al vacío para eliminar los disolventes orgánicos. La mezcla de reacción entonces se acidificó hasta pH 5 (ácido clorhídrico 2 N) y los precipitados resultante se filtraron,

se lavaron con agua y se secaron al vacío para producir el compuesto del título (E123a), MS (ES+) m/e 340 [M+H]⁺.

Ejemplo 123

1- [5- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-
5 iloxi)pirazin-2-il]-1-morfolin-4-ilmetanona (E123)

Etapla 1: Cloruro de 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-carbonilo



Se añadió cloruro de tionilo (5 ml) lentamente al ácido
5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-
10 iloxi)pirazin-2-carboxílico (E123a) (485 mg). La mezcla de
reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1
hora y después se calentó a reflujo durante otra hora más. La
mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con tolueno y se
concentró al vacío para producir el compuesto del título, que
15 se utilizó sin mayor caracterización.

Etapla 2: 1- [5- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-il]-1-morfolin-4-ilmetanona

Se añadió morfolina (0,17 ml, 2,0 mmol) a una disolución
agitada del producto de la etapa 1 (394 mg, 1 mmol) y
20 poli(dietilaminometilestireno) (1,88 g, 3,2 mmol/g, 6 mmol)
en diclorometano (10 ml). La mezcla resultante se dejó en
agitación a temperatura ambiente durante 24 horas y se
filtró. El filtrado se concentró al vacío y el residuo bruto
resultante se purificó mediante una cromatografía en columna,
25 eluyendo con una mezcla de amoníaco
0,880:etanol:diclorometano (1:9:90) para producir el
compuesto del título (E123), MS (ES+) m/e 409 [M+H]⁺.

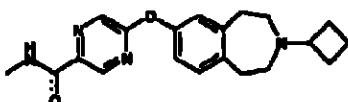
Ejemplos 124 y 126-127

Los ejemplos 124 y 126-127 (E124 y E126-E127) se
30 prepararon a partir del producto del ejemplo 123, etapa 1, y
la amina adecuada indicada en la tabla, utilizando un método
análogo al descrito para el ejemplo 123, etapa 2:

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H⁺)
Etilmetilamida del ácido 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-carboxílico (E124)	N-etilmetilamina	381
1-[5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-il]-1-piperidin-4-ilmetanona (E126)	Piperidina	407
1-[5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-il]-1-pirrolidin-4-ilmetanona (E127)	Pirrolidina	393

Ejemplo 125

Metilamida del ácido 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-carboxílico (E125)



El producto del ejemplo 123, etapa 1 (1,59 mmol) en diclorometano seco (10 ml) se trató con metilamina (5 ml, 10 mmol, disolución 2 M en THF) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se redujo al vacío y el material bruto resultante se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas entonces se redujeron y el producto bruto se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:etanol:diclorometano (0,2:1,8:98, y después 0,4:3,6:96) para producir el compuesto del título (E125), RMN de ^1H (CDCl_3) δ 8,91 (1H, d, 1,3 Hz), 8,26 (1H, d, 1,3 Hz), 7,61 (1H, cuadruplete a, 4,8 Hz), 7,15 (1H, m), 6,92 (2H, m), 3,03 (3H, d, 5,1 Hz), 2,93 (4H, m), 2,79 (1H, m), 2,47 (4H, m), 2,08 (2H, m), 1,91 (2H, m), 1,70-1,62 (2H, m).

Ejemplo 128

3-ciclobutil-7-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E128)



Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 96 mg, 2,4 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (435 mg, 2,0 mmol) y bromuro de cobre(I) (402 mg, 2,8 mmol) en piridina (10 ml) a 0°C. Después de agitar durante 0,5 horas a temperatura ambiente, se añadió yodobenceno (0,45 ml, 4,0 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 24 horas. Se dejó que la reacción se enfriase, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto

185
185

se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío, y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:etanol:diclorometano (0,25:2,25:97,5 a 1:9:90) para producir el compuesto del título (E128), MS (ES+) m/e 294 [M+H]⁺.

Ejemplos 129-138

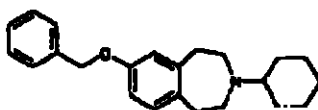
Los ejemplos 129-138 (E129-E138) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y el haluro aromático apropiado indicado en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 128 (E128):

Ejemplo	Haluro aromático	LC/MS (M+H ⁺)
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)fenil]-1-morfolin-4-ilmetanona (E129)	1-(4-yodofenil)-1-morfolin-4-ilmetanona (D22)	407
4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-ciclopropilmetilbenzamida (E130)	4-yodo-N-ciclopropilmetilbenzamida (D23)	391
1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)fenil]-1-pirrolidin-1-ilmetanona (E131)	1-(4-yodofenil)-1-pirrolidin-1-ilmetanona (D24)	391
N-ciclobutil-4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)benzamida (E132)	4-yodo-N-ciclobutilbenzamida (D25)	391
4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N,N-dietilbenzamida (E133)	4-yodo-N,N-dietilbenzamida (D26)	393
N-(2-cianoetil)-4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-metilbenzamida (E134)	4-yodo-N-(2-cianoetil)-N-metilbenzamida (D27)	404
1-[3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)fenil]-1-morfolin-4-ilmetanona (E135)	1-(3-yodofenil)-1-morfolin-4-ilmetanona (D28)	407
3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-	3-yodo-N-	391

benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-ciclopropilmetilbenzamida (E136)	ciclopropilmetilbenzamida (D29)	
3-ciclobutil-7-[4-(morfolin-4-sulfonil) fenoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E137)	4-(4-yodobencen-sulfonil)morfolina (D30)	443
4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N,N-dietilbencensulfonamida (E138)	4-yodo-N,N-dietilbencen-sulfonamida (D31)	429

Ejemplo 139

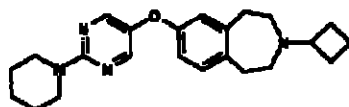
7-benciloxi-3-diclohexil-1,2,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E139)



5 El ejemplo 139 (E139) se preparó a partir de la descripción 2 (D2) y ciclohexanona utilizando el método descrito para el ejemplo 1, MS (ES+) m/e 336 [M+H]⁺.

Ejemplo 140

10 **3-ciclobutil-7-{[2-(1-piperidinil)-5-pirimidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E140)**



Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 44 mg, 1,1 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (200 mg, 0,92 mmol) y bromuro de cobre(I) (184 mg, 1,3 mmol) en piridina (10 ml) a 0°C. Después de agitar durante 0,5 horas a temperatura ambiente, se añadió 5-bromo-2-(1-piperidinil)pirimidina (D32) (0,669 g, 2,8 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. Se dejó que la reacción se enfriase, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró al vacío. La

purificación del residuo resultante mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:etanol:diclorometano (0,25:2,25:97,5 a 1:9:90) produjo el compuesto del título (E140), MS (ES+) m/e 379 [M+H]⁺.

5 Ejemplos 141-143

Los ejemplos 141-143 (E141-E143) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y los bromuros apropiados indicados en la tabla, utilizando un método análogo al descrito en el ejemplo 140 (E140):

Ejemplo	Bromuro	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-{[2-(1-pirrolidin)-5-pirimidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E141)	5-bromo-2-(1-pirrolidinil)-pirimidina (D33)	365
3-ciclobutil-7-{[2-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)-5-pirimidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E142)	1,1-dióxido de 4-(5-bromo-2-pirimidinil)-tiomorfolina (D34)	429
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-2-pirimidinamina (E142)	5-bromo-N-metil-2-pirimidinamina (D35)	325

Ejemplo 144

3-ciclobutil-7-{[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E144)



El ejemplo 144 (E144) se preparó a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y 5-bromo-2-(metiloxi)pirimidina (solicitud internacional PCT (2002), documento WO 02/62423) utilizando el método descrito para el ejemplo 140 (E140), MS (ES+) m/e 326 [M+H]⁺.

Ejemplos 145-147

Los ejemplos 145-147 (E145-E147) se prepararon a partir

~~188~~
188

de 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) y el ácido apropiado indicado en la tabla, utilizando un método análogo al descrito en el ejemplo 13 (E13):

5

Ejemplo	Ácido	LC/MS (M+E ⁺)
1-[4-((4-((3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi)-1-piperidinil)carbonil)fenil]-2-pirrolidinona (E145)	Ácido 4-(2-oxo-1-pirrolidinil)benzoico	488
3-ciclobutil-7-[(1-{[3-(metilsulfonil)fenil]carbonil}-4-piperidinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E146)	Ácido 3-(metilsulfonil)-benzoico	483
3-ciclobutil-7-((1-[(1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-6-il)carbonil]-4-piperidinil)oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E147)	1,1-dióxido del ácido 3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-6-carboxílico	509

Ejemplos 148-150

Los ejemplos 148-150 (E148-E150) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y el alcohol apropiado indicado en la tabla, utilizando el método para la preparación del ejemplo 5a (E5a), seguido por el método descrito para la preparación del ejemplo 5 (E5):

10

Ejemplo	Alcohol	LC/MS (M+E ⁺)
3-ciclobutil-7-[(3S)-3-pirrolidinilmetil]oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E148)	(3S)-3-(hidroximetil)-1-pirrolidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo	301
3-ciclobutil-7-[(3S)-3-piperidinilmetil]oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E149)	(3S)-3-(hidroximetil)-1-piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo	315
3-ciclobutil-7-[(3S)-3-	(3S)-3-hidroxi-1-	301

piperidiniloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E150)	piperidincarboxilato de 1,1-dimetiletilo	
--	--	--

Ejemplos 151-153

Los ejemplos 151-153 (E151-E153) se prepararon a partir de la amina apropiada indicada en la tabla, y cloruro de morfolinicarbamofilo utilizando el método descrito para el ejemplo 52:

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-([[(3S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-3-piperidinil]metil]oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E151)	3-ciclobutil-7-([[(3S)-3-piperidinilmetil]-oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E149)	428
3-ciclobutil-7-([[(3S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil]oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E152)	3-ciclobutil-7-([[(3S)-3-pirrolidinilmetil]-oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E148)	414
3-ciclobutil-7-([[(3S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-3-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E153)	3-ciclobutil-7-[(3S)-3-piperidiniloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E150)	414

Ejemplos 154-156

Los ejemplos 154-156 (E154-E156) se prepararon a partir de la amina apropiada indicada en la tabla, y cloruro de 4-cianobenzoílo utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 43 (E43):

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
4-([[(3S)-3-([[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]metil)-1-piperidinil]-carbonil]benzonitrilo (E153)	3-ciclobutil-7-([[(3S)-3-piperidinilmetil]-oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E149)	444
4-([[(3S)-3-([[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-	3-ciclobutil-7-([[(3S)-3-pirrolidinilmetil]-oxi]-	430

il)oxi]metil}-1-pirrolidinil)- carbonil]benzonitrilo (E155)	2,3,4,5-tetrahidro-1H-3- benzazepina (E148)	
4-({(3S)-3-[(3-ciclobutil-2,3,4,5- tetrahidro-1H-3-benzazepin-7- il)oxi]-1-piperidinil}carbonil)- benzonitrilo (E156)	3-ciclobutil-7-[(3S)-3- piperidiniloxi]-2,3,4,5- tetrahidro-1H-3- benzazepina (E150)	430

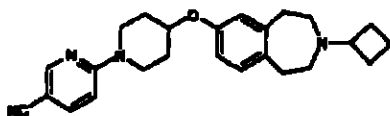
Ejemplos 157-159

Los ejemplos 157-159 (E157-E159) se prepararon a partir de la amina apropiada indicada en la tabla, y ácido 5 tetrahidro-piran-4-carboxílico utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 13 (E13):

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-({[(3S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)- 3-pirrolidinil]metil}oxi)-2,3,4,5- tetrahidro-1H-3-benzazepina (E157)	3-ciclobutil-7-({[(3S)-3- pirrolidinilmetil]-oxi}- 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3- benzazepina (E148)	413
3-ciclobutil-7-({[(3S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)- 3-piperidinil]metil}oxi)-2,3,4,5- tetrahidro-1H-3-benzazepina (E158)	3-ciclobutil-7-({[(3S)-3- piperidinilmetil]-oxi}- 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3- benzazepina (E149)	427
3-ciclobutil-7-({[(3S)-1-(tetrahidro- 2H-piran-4-ilcarbonil)-3- piperidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro- 1H-3-benzazepina (E159)	3-ciclobutil-7-[(3S)-3- piperidiniloxi]-2,3,4,5- tetrahidro-1H-3- benzazepina (E150)	413

Ejemplo 160

10 6-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-3-piridincarbonitrilo (E160)



Se disolvieron 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) (60 mg, 0,2 mmol), 6-cloronicotinonitrilo (31 mg, 0,22 mmol) y trietilamina (0,03

181
191

ml, 0,22 mmol) en acetonitrilo (2 ml) y se calentaron hasta 180°C en un reactor de microondas durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera y se secó (sulfato de magnesio). La capa orgánica se filtró, se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:etanol:diclorometano (0,25:2,25:97,5 a 1:9:90) para producir el compuesto del título (E160), MS (ES+) m/e 403 [M+H]⁺.

Ejemplos 161-166

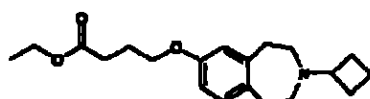
Los ejemplos 161-166 (E161-E166) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) y el cloruro apropiado indicado en la tabla, utilizando un método análogo al descrito en el ejemplo 160 (E160):

Ejemplo	Cloruro	LC/MS (M+H ⁺)
6-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-N-(ciclopropilmetil)-3-piridincarboxamida (E161)	6-cloro-N-(ciclopropilmetil)-3-piridincarboxamida (D36)	475
7-{[1-[5-(1-azetidiniilcarbonil)-2-piridinil]-4-piperidinil]oxi}-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E162)	5-(1-azetidiniil-carbonil)-2-cloropiridina (D37)	461
3-ciclobutil-7-{[1-[5-(4-morfoliniilcarbonil)-2-piridinil]-4-piperidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E163)	1-(6-cloropiridin-3-il)-1-morfolin-4-ilmetanona (D5)	491
6-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-N-metil-3-piridincarboxamida (E164)	6-cloro-N-metilnicotinamida (D10)	435
2-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-4-piridincarbonitrilo	2-cloro-4-piridincarbonitrilo	403

(E165)		
3-ciclobutil-7-{[1-(2-pirazinil)-4-piperidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E166)	2-cloropirazina	379

Ejemplo 167a

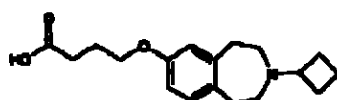
4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoato de etilo (E167a)



5 Se añadió 4-bromobutirato de etilo (2 ml; 13,8 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (2,00 g, 9,2 mmol) y carbonato de potasio (3,8 g, 27,6 mmol) en 2-butanona (50 ml). Después de agitar a reflujo durante 24 horas, la mezcla de reacción se
10 enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. El material bruto resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de metanol:diclorometano (5:95) para producir el compuesto del título (E167a), MS (ES+) m/e 332 [M+H]⁺.

Ejemplo 167b

Ácido 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoico (E167b)

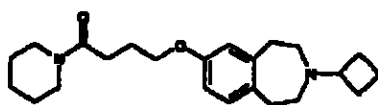


Se diluyó 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoato de etilo (E167a) (1,5 g, 4,5
20 mmol) en etanol (30 ml) y se trató con hidróxido de sodio 2 N (7,9 ml). Después de agitar a reflujo durante 24 horas, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla bruta se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) y

se lavó con agua, metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se redujeron al vacío para producir el compuesto del título (E167b) como la sal de amonio, MS (ES+) m/e 303 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 167**

3-ciclobutil-7-{[4-oxo-4-(1-piperidinil)butil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E167)



Etapas 1: 3-ciclobutil-7-{[4-(1H-imidazol-1-il)-4-oxobutil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

10 Se disolvió el ácido 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoico (E167b) (0,90 g, 2,8 mmol) en dimetilformamida (10 ml) y se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (0,59 g, 3,6 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 2,5 horas, la mezcla de reacción
15 se concentró al vacío. El residuo bruto se disolvió en diclorometano, se lavó con salmuera y se secó (sulfato de sodio). La capa orgánica se filtró y se concentró al vacío, y el residuo bruto se utilizó directamente en la siguiente etapa sin mayor purificación.

20 **Etapas 2: 3-ciclobutil-7-{[4-oxo-4-(1-piperidinil)butil]-oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E167)**

Se añadió piperidina (0,1 ml, 1,1 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-7-{[4-(1H-imidazol-1-il)-4-oxobutil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E167, etapa 1) (150 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (5 ml). Después
25 de agitar a temperatura ambiente durante 5 días, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:etanol:diclorometano (1:9:90)
30 para producir el compuesto del título (E167), MS (ES+) m/e 371 [M+H]⁺.

Ejemplos 168-170

Los ejemplos 168-170 (E168-E170) se prepararon a partir del ejemplo 167, etapa 1, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 167, etapa 1, sustituyendo la piperidina por la amina apropiada indicada en la tabla:

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-{[4-oxo-4-(1-pirrolidinil)butil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E168)	Pirrolidina	357
4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-ciclopentilbutanamida (E169)	Ciclopentilamina	371
4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbutanamida (E170)	Metilamina	317

Ejemplos 171-176

Los ejemplos 171-176 (E171-E176) se prepararon a partir del ejemplo 123, etapa 1, y la amina apropiada indicada en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 123, etapa 2 (E123):

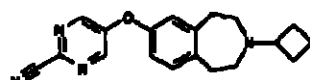
Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(1-metiletil)-2-pirazincarboxamida (E171)	Isopropilamina	381
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-pirazincarboxamida (E172)	Tetrahidro-2H-piran-4-amina	423
7-{[5-(1-azetidilcarbonil)-2-pirazinil]oxi}-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E173)	Azetidina	379
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N,N-dietyl-2-pirazincarboxamida (E174)	Dietylamina	395
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-	2-(metiloxi)-	397

195
193

benzazepin-7-il)oxi]-N-[2-(metiloxi)etil]-2-pirazincarboxamida (E175)	etilamina	
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-2-pirazincarboxamida (E176)	Etilamina	367

Ejemplo 177a

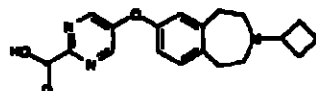
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirimidincarbonitrilo (E177a)



5 Se disolvió 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ol (E3) (1,81 g, 8,33 mmol) en piridina (40 ml) y se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,4 g, 10,0 mmol) con agitación bajo una atmósfera de argón a 0°C. Se dejó la mezcla en agitación durante 5 minutos. Se añadió bromuro de cobre(I) (1,68 g, 11,7 mmol) y se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 5-bromo-2-pirimidincarbonitrilo (D38) (2,30 g, 12,5 mmol) en piridina (8 ml) y la mezcla se calentó a 100°C durante 1 hora. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,2:1,8:98) para producir el compuesto del título (E177a), MS (ES+) m/e 321 [M+H]⁺.

Ejemplo 177b

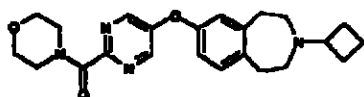
Ácido 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirimidincarboxílico (E177b)



Se disolvió 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-

10

**3-ciclobutil-7-{[2-(4-morfolinilcarbonil)-5-pirimidinil]oxi}-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzaxepina (E177)**



20

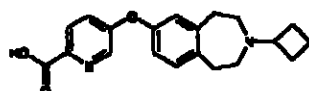
Los ejemplos 178-186 (E178-E186) se prepararon a partir del ejemplo 177b (E177b) y la amina apropiada indicada en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 177 (E177):

30

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(ciclopropilmetil)-2-pirimidincarboxamida (E178)	Ciclopropilmetilamina	393
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-2-pirimidincarboxamida (E179)	Etilamina	367
7-{[2-(1-azetidínilcarbonil)-5-pirimidinil]oxi}-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E180)	Azetidina	379
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-metil-2-pirimidincarboxamida (E181)	Etil(metil)amina	381
N-ciclobutil-5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirimidincarboxamida (E182)	Ciclobutilamina	393
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-pirimidincarboxamida (E183)	Tetrahidro-2H-piran-4-amina	423
3-ciclobutil-7-{[2-(1-pirrolidinilcarbonil)-5-pirimidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E184)	Pirrolidina	393
3-ciclobutil-7-{[2-(1-piperidinilcarbonil)-5-pirimidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E185)	Piperidina	407
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-2-pirimidincarboxamida (E186)	Metilamina	353

Ejemplo 187a

Ácido 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-piridincarboxílico (E187a)



5 El compuesto del título (E187a) se preparó a partir de 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-piridincarbonitrilo (E206) utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 177b (E17b), MS (ES⁺) m/e

339 [M+H]⁺.

Ejemplos 187-195

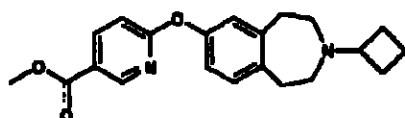
Los ejemplos 187-195 (E187-E195) se prepararon a partir del ácido 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-piridincarboxílico (E187a) y la amina apropiada indicada en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 177 (E177):

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-2-piridincarboxamida (E187)	Metilamina	352
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-2-piridincarboxamida (E188)	Etilamina	366
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-metil-2-piridincarboxamida (E189)	Etil(metil)amina	380
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N,N-dietil-2-piridincarboxamida (E190)	Dietilamina	394
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-[2-(metiloxi)etil]-2-piridincarboxamida (E191)	Etil[2-(metiloxi)-etil]amina	424
3-ciclobutil-7-{[6-(1-pirrolidinilcarbonil)-3-piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E192)	Pirrolidina	392
3-ciclobutil-7-{[6-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E193)	Morfolina	408
3-ciclobutil-7-{[6-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilcarbonil)-3-piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E194)	Hexahidro-1,4-oxazepina	422
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-ciclopentil-2-piridincarboxamida (E195)	Ciclopentilamina	406

10 **Ejemplo 196a**

Éster metílico del ácido 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridincarboxílico (E196a)

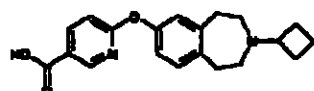
El compuesto del título se preparó a partir de 3-



ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y
5 6-cloro-3-piridincarboxilato de metilo de una manera análoga a la descrita para E122, MS (ES+) m/e 353 [M+H]⁺.

Ejemplo 196b

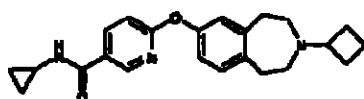
Ácido 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridincarboxílico (E196b)



10 El compuesto del título se preparó a partir del ejemplo 196a (E196a) utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 123a (E123a), MS (ES+) m/e 339 [M+H]⁺.

Ejemplo 196

6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-
15 il)oxi]-N-ciclopropil-3-piridincarboxamida (E196)



Se añadió carbonildiimidazol (142 mg, 0,88 mmol) a una disolución agitada del ácido 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridincarboxílico (E196b) (150 mg, 0,44 mmol) en diclorometano (5 ml). Después
20 de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas se añadió ciclopropilamina (0,15 ml, 2,2 mmol) y se dejó la mezcla en agitación durante 18 horas más. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla

de amoniaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (E196), MS (ES+) m/e 378 [M+H]⁺.

Ejemplos 197-202

5 Los ejemplos 197-202 (E197-E202) se prepararon a partir del ácido 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridincarboxílico (E196b) y la amina apropiada indicada en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 196 (E196):

10

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(1-metiletíl)-3-piridincarboxamida (E197)	Isopropilamina	380
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-3-piridincarboxamida (E198)	Etilamina	366
N-ciclobutil-6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridincarboxamida (E199)	Ciclobutilamina	392
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-piridincarboxamida (E200)	Tetrahidro-2H-piran-4-amina	422
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N,N-dietil-3-piridincarboxamida (E201)	Dietilamina	394
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-[2-(metiloxi)etil]-3-piridincarboxamida (E202)	[2-(metiloxi)-etil]amina	396

Ejemplos 203-205

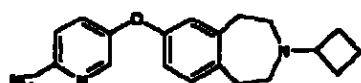
15 Los ejemplos 203-205 (E203-E205) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y el haluro aromático adecuado indicado en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 128 (E128):

201

Ejemplo	Yoduro	LC/MS (M+H ⁺)
4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-[2-(metiloxi)etil]benzamida (E203)	4-yodo-N-etil-N-[2-(metiloxi)etil]-benzamida (D50)	423
4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbenzamida (E204)	4-yodo-N-metilbenzamida (D51)	351
3-ciclobutil-7-(3-piridiniloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E205)	3-yodopiridina	294

Ejemplo 206

5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-piridincarbonitrilo (E206)



5 El compuesto del título (E206) se preparó a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ol (E3) y 5-yodo-2-piridincarbonitrilo (*Biochemical Journal*, 1973, 131(4), 625), según el método indicado para E177a, MS (ES+) m/e 320 [M+H]⁺.

10 Ejemplos 207-208

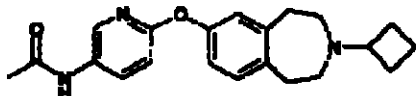
Los ejemplos 207-208 (E207-E208) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y el cloruro aromático apropiado indicado en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 100

15 (E100):

Ejemplo	Cloruro	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E207)	2-cloro-5-yodopiridina	421
3-ciclobutil-7-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E208)	2-cloro-5-nitropiridina	340

Ejemplo 209

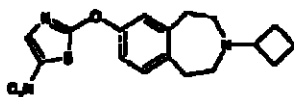
N-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}acetamida (E209)



5 Se añadieron limaduras de hierro (451 mg, 8,07 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-7-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E208) (550 mg, 1,62 mmol) en una disolución mezcla de ácido acético:anhídrido acético (1:1, 10 ml) y se calentó hasta
10 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se vertió en hielo y se llevó a pH 8 con bicarbonato de sodio. El producto se extrajo en acetato de etilo y el extracto orgánico entonces se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó mediante una
15 cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95) para producir el compuesto del título (E209), MS (ES+) m/e 352 [M+H]⁺.

Ejemplo 210a

3-ciclobutil-7-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E210a)

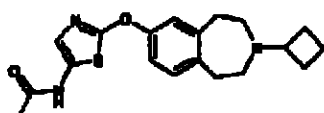


Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 150 mg, 3,66 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (530 mg, 2,43 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a 5°C.
25 Después de 0,5 horas, se añadió una disolución de 2-bromo-5-nitro-1,3-tiazol (1,0 g, 4,78 mmol) en dimetilformamida (5 ml) y se dejó que la mezcla de reacción se calentase hasta la

temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó (sulfato de sodio) y se concentró al vacío. Una purificación mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (0,25:2,25:97,5) produjo el compuesto del título (E210a), MS (ES+) m/e 346 [M+H]⁺.

Ejemplo 210

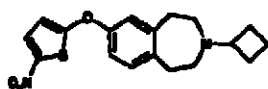
**N-{2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-
11)oxi]-1,3-tiazol-5-il}acetamida (E210)**



Se añadió polvo de hierro (162 mg, 2,9 mmol) a una disolución agitada de 3-ciclobutil-7-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E210a) (162 mg, 0,47 mmol) en ácido acético (1 ml) y anhídrido acético (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 16 horas, después se enfrió y se vertió en hielo. La disolución se basificó hasta pH 8 (bicarbonato de sodio), y la mezcla resultante se extrajo en acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó (sulfato de sodio). Una concentración al vacío y una posterior purificación del residuo resultante mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (0,3:2,7:97) produjo el compuesto del título (E210), MS (ES+) m/e 358 [M+H]⁺.

Ejemplo 211

3-ciclobutil-7-[(5-nitro-2-tienil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E211)

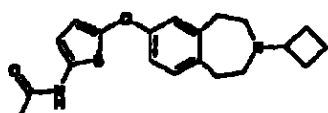


Una mezcla de 2-bromo-5-nitrotiofeno (478 mg, 2,3 mmol),

3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (500 mg, 2,3 mmol) y carbonato de potasio (765 mg, 5,5 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se agitó a 80°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, salmuera, y se secó (sulfato de sodio). Una concentración al vacío y la purificación del residuo resultante mediante una cromatografía en columna con amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (1:8:300) produjo el compuesto del título (E211), MS (ES+) m/e 345 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 212**

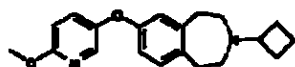
N-{5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-tienil}acetamida (E212)



El ejemplo 212 (E212) se preparó a partir de 3-ciclobutil-7-[(5-nitro-2-tienil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E211) utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 210 (E210), MS (ES+) m/e 357 [M+H]⁺.

Ejemplo 213a

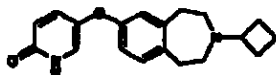
3-ciclobutil-7-{[6-(metiloxi)-3-piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E213a)



20 El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y 5-bromo-2-metoxipiridina utilizando el protocolo indicado para el ejemplo 128 (E128), MS (ES+) m/e 325 [M+H]⁺.

Ejemplo 213

25 **5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2(1H)-piridinona (E213)**

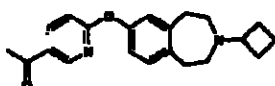


205
205

Se disolvió 3-ciclobutil-7-{[6-(metiloxi)-3-piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E213a) (69 mg, 0,21 mmol) en una disolución de etanol saturada con cloruro de hidrógeno (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 18 horas, se enfrió y se concentró al vacío. La purificación del residuo resultante mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (1:9:90) produjo el compuesto del título (E213), MS (ES+) m/e 311 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 214**

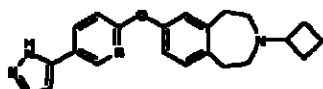
1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}etanona (E214)



El ejemplo 214 (E214) se preparó a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y 1-(6-cloropiridin-3-il)etanona, utilizando el método descrito para el ejemplo 100 (E100), MS (ES+) m/e 337 [M+H]⁺.

Ejemplo 215

3-ciclobutil-7-{[5-(1H-pirazol-5-il)-2-piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E215)

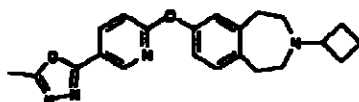


20 Una mezcla de (2E)-1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-3-(dimetilamino)-2-propen-1-ona (D53) (195 mg, 0,5 mmol) e hidrato de hidrazina (0,4 ml) en metanol (3 ml) se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880/metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna,

eluyendo con una mezcla de amoniaco
0,880:metanol:diclorometano (1:9:90) para producir el
compuesto del título (E215), MS (ES+) m/e 361 [M+H]⁺.

Ejemplo 216

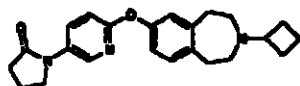
- 5 3-ciclobutil-7-{[5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-
piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E216)



Una mezcla de trietilortoacetato (3 ml) y 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridincarbohidrazida (D54) (185 mg, 0,52 mmol) se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (0,1:5:95) para producir el compuesto del título (E216), MS (ES+) m/e 377 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 217**

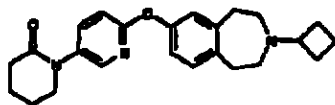
1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona (E217)



Una mezcla de 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E207) (252 mg, 0,6 mmol), 2-pirrolidinona (153 mg, 1,8 mmol), carbonato de potasio (83 mg, 0,6 mmol), polvo de cobre (126 mg, 1,2 mmol) se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 1 minuto. La mezcla de reacción se diluyó con 2-pirrolidinona (1 g, 12 mmol) y se calentó durante 20 minutos más a 200°C. La mezcla de reacción se enfrió y se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880/metanol. Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (1:9:90) para producir el compuesto del título (E217), MS (ES+) m/e 378 [M+H]⁺.

Ejemplo 218

1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-



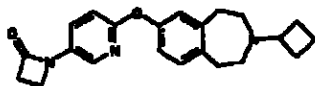
11)oxi]-3-piridinil}-2-piperidinona (E218)

El ejemplo 218 (E218) se preparó a partir de 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E207) y 2-piperidinona, utilizando el método descrito para el ejemplo 217 (E217), MS (ES+) m/e 392 [M+H]⁺.

Ejemplo 219

1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-

11)oxi]-3-piridinil}-2-azetidinona (E219)

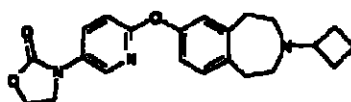


Se añadió carbonato de cesio (678 mg, 1,04 mmol) a una disolución de 2-azetidinona (308 mg, 4,3 mmol) en dioxano (1 ml). La mezcla se calentó en un reactor de microondas a 150°C durante 1 minuto, y después se añadió una mezcla de 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E207) (294 mg, 0,7 mmol), *trans*-1,2-diaminociclohexano (0,02 ml) y yoduro de cobre(I) (126 mg, 1,2 mmol) y la mezcla resultante se calentó en un reactor de microondas a 180°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió y se aplicó a un cartucho SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna (0,5:2,5:97,5) para producir el compuesto del título (E219), MS (ES+) m/e 364 [M+H]⁺.

Ejemplo 220

~~209~~
209

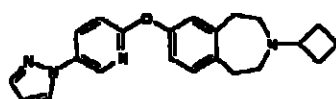
3-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-
il)oxi]-3-piridinil}-1,3-oxazolidin-2-ona (E220)



El ejemplo 220 (E220) se preparó a partir de 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E207) y 1,3-oxazolidin-2-ona utilizando el método descrito para el ejemplo 219 (E219), MS (ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

Ejemplo 221

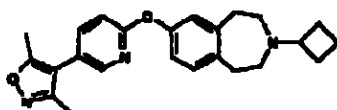
3-ciclobutil-7-{[5-(1H-pirazol-1-il)-2-piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E221)



Una mezcla de 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E207) (294 mg, 0,7 mmol), pirazol (58 mg, 0,84 mmol), carbonato de cesio (479 mg, 1,5 mmol), yoduro de cobre(I) (7 mg, 0,04 mmol) y 1,10-fenantrolina (13 mg, 0,07 mmol) en dioxano (2 ml) se calentó en un reactor de microondas a 180°C durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una disolución saturada de cloruro de amonio, agua, salmuera, y se secó (sulfato de magnesio). La capa orgánica se filtró, se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95) para producir el compuesto del título (E221), MS (ES+) m/e 361 [M+H]⁺.

Ejemplo 222

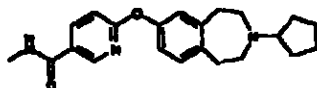
3-ciclobutil-7-{[5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E222)



Una mezcla de 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E207) (252 mg, 0,6
mmol), ácido 3,5-dimetil-4-isoxazolborónico (168 mg, 1,2
5 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) en una disolución
de carbonato de sodio 2 M (5 ml) y etilenglicol dimetil éter
(10 ml) se agitó a reflujo durante 14 horas. La mezcla de
reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una
disolución saturada de bicarbonato de sodio, agua, salmuera,
10 y se secó (sulfato de sodio). La capa orgánica se filtró, se
concentró al vacío y el residuo resultante se purificó
mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una
mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95)
para producir el compuesto del título (E222), MS (ES+) m/e
15 390 [M+H]⁺.

Ejemplo 223

**6-[(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-
il)oxi]-N-metil-3-piridincarboxamida (E223)**

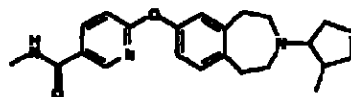


Se disolvió N-metil-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
20 benzazepin-7-iloxi)-3-piridincarboxamida (D40) (150 mg, 0,5
mmol) en ácido acético al 2,5% en metanol (5 ml) y se trató
gota a gota con ciclopentanona (0,09 ml, 1 mmol). La mezcla
se agitó durante 30 minutos y después se añadió
cianoborohidruro de poli(estirilmetil)trimetilamonio (2,04
25 mmol/g, 490 mg, 0,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó a
temperatura ambiente durante 14 horas, se aplicó a un
cartucho SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol
y después con una mezcla de amoniaco 0,880/metanol. Las
fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el

residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,25:2,25:97,5) para producir el compuesto del título (E223), MS (ES+) m/e 366 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 224**

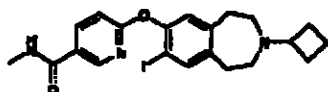
N-metil-6-{[3-(2-metilciclopentil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi}-3-piridincarboxamida (E224)



El ejemplo 224 (E224) se preparó a partir de N-metil-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)-3-piridincarboxamida (D40) y 2-metilciclopentanona utilizando el método descrito para el ejemplo 223, MS (ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

Ejemplo 225

6-[(3-ciclopentil-8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-piridincarboxamida (E225)

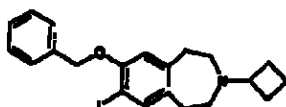


Se disolvió N-metil-6-(8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)-3-piridincarboxamida (D43) (423 mg, 1,0 mmol) en ácido acético al 2,5% y metanol (5 ml), y se trató gota a gota con ciclobutanona (0,11 ml, 1,5 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos y después se añadió cianoborohidruro de poli(estirilmetil)trimetilamonio (2,0 mmol/g, 1 g, 2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano

(0,5:2,25:97,5) para producir el compuesto del título (E225), MS (ES+) m/e 478 [M+H]⁺.

Ejemplo 226

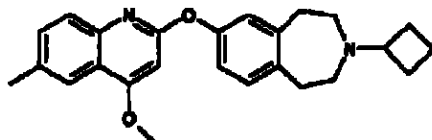
3-ciclobutil-7-yodo-8-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E226)



El ejemplo 226 (E226) se preparó a partir de 7-yodo-8-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (D45) y ciclobutanona utilizando el método descrito para el ejemplo 225 (E225), MS (ES+) m/e 434 [M+H]⁺.

Ejemplo 227

3-ciclobutil-7-{[6-metil-4-(metiloxi)-2-quinolinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E227)



Una mezcla de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (58 mg, 0,267 mmol), 2-cloro-6-metil-4-(metiloxi)quinoleína (documento WO 99/55677) (56 mg, 0,027 mmol) y carbonato de cesio (260 mg, 0,801 mmol) en DMF seca (3 ml) se calentó a 150°C durante 2 x 30 minutos (300 W) en un reactor de microondas. La mezcla de reacción enfriada se repartió entre acetato de etilo (3 x 20 ml) y agua (30 ml). Las capas orgánicas reunidas se lavaron con salmuera (2 x 30 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del residuo resultante mediante una cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95) produjo el compuesto del título (E227), MS (ES+) m/e 389 [M+H]⁺.

Ejemplos 228-230

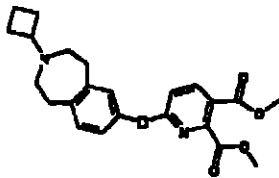
Los ejemplos 228-230 (E228-E230) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y el haluro aromático adecuado indicado en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 227:

5

Ejemplo	Cloruro aromático	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-{[4-(metiloxi)-1,7-naftiridin-2-il]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E228)	2-cloro-4-(metiloxi)-1,7-naftiridina	376
3-ciclobutil-7-(1,5-naftiridin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E229)	2-bromo-1,5-naftiridina (J.W. Henk, J. Org. Chem., 1982, 48(9), 1673-1677)	346
N-{7-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-6-metil-1,8-naftiridin-3-il}acetamida (E230)	N-(7-cloro-6-metil-1,8-naftiridin-2-il)acetamida (S. Carboni, Gazz. Chim. Ital., 1966, 96(11), 1456-1469)	417

Ejemplo 231

6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2,3-piridindicarboxilato de dimetilo (E231)

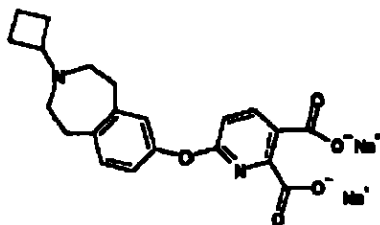


10 Una mezcla de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (1,5 g), 6-cloro-2,3-piridindicarboxilato de dimetilo (1,58 g, Kenji Niiyama et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 12, 21, 2002, 3041-3054) y carbonato de cesio (4,4 g) en DMF seca (30 ml) se calentó a
15 80°C durante 3 horas. La mezcla enfriada se repartió entre agua (20 ml) y acetato de etilo (3 x 100 ml), los extractos orgánicos reunidos se lavaron con salmuera (2 x 100 ml) y se secaron (Na₂SO₄). El disolvente se evaporó para producir un aceite que se purificó mediante cromatografía en columna,

eluyendo con una mezcla de amoniaco
0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95) para producir el
compuesto del título (E231), MS (ES+) m/e 411 [M+H]⁺.

Ejemplo 232

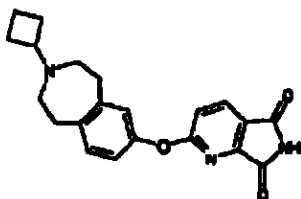
- 5 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-
il)oxi]-2,3-piridindicarboxilato de disodio (E232)



Se añadió hidróxido de sodio (0,66 g) en agua (3 ml) a una disolución de 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2,3-piridindicarboxilato de dimetilo (E231) (1,69 g, 4,12 mmol) en etanol (20 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 4 h y el precipitado resultante se eliminó mediante filtración para producir el compuesto del título como un sólido incoloro (E232), MS (ES+) m/e 383 [M+H]⁺.

10 Ejemplo 233

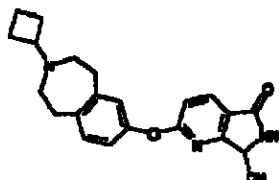
2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5,7(6H)-diona (E233)



Una suspensión de 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2,3-piridindicarboxilato de disodio (E232) (0,2 g, 0,52 mmol) en anhídrido acético (2 ml) se agitó y se calentó a 120°C durante 20 min. La mezcla enfriada se concentró al vacío y se añadió acetamida (0,1 g) al residuo y la mezcla se calentó a 160°C durante 0,5 h. La mezcla enfriada entonces se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95). El sólido amarillo pálido resultante se trituroó con éter (5 ml) y se filtró para producir el compuesto del título (E233), MS (ES+) m/e 364 [M+H]⁺.

Ejemplo 234

2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-

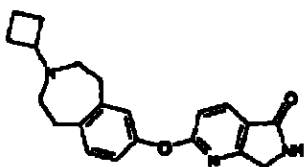


il)oxi]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona
(E234)

5 Se añadió perclorato de magnesio (0,89 g) a una
disolución de 2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
benzazepin-7-il)oxi]-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5,7(6H)-diona
(E233) (0,72 g, 1,98 mmol) en una mezcla de
cloroformo:metanol (1:1, 20 ml) a 0°C bajo una atmósfera de
10 argón. Se añadió borohidruro de sodio (113 mg) y la mezcla se
agitó durante 0,5 h. La mezcla se ajustó a pH 2 con HCl (2
M), se agitó durante 0,5 h más, después se llevó a pH 11 con
hidróxido de sodio (2 N). La mezcla entonces se extrajo con
diclorometano y los extractos orgánicos reunidos se secaron
15 (Na₂SO₄) y se evaporaron. El residuo se purificó mediante una
cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco
0,880:metanol:diclorometano (1:9:90) para producir el
compuesto del título (E234), MS (ES+) m/e 366 [M+H]⁺.

Ejemplo 235

20 2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-
il)oxi]-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona (E235)

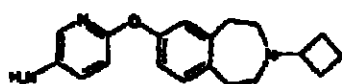


Una mezcla de 2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
benzazepin-7-il)oxi]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-
b]piridin-5-ona (E234) (90 mg, 0,25 mmol) y trietilsilano
25 (0,1 ml) en ácido trifluoroacético (0,1 ml) se agitó

vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (1:9:90), MS (ES+) m/e 350 [M+H]⁺.

Ejemplo 236

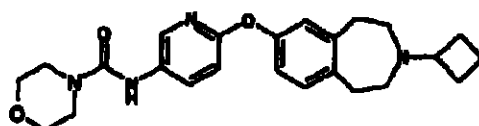
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinamina (E236)



Se disolvió 3-ciclobutil-7-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E208) (100 mg, 0,29 mmol) en etanol (10 ml). Se añadió paladio (20 mg, al 10% sobre pasta de carbón) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) durante 12 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró al vacío para producir el compuesto del título (E236), MS (ES+) m/e 310 [M+H]⁺.

Ejemplo 237

[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido morfolin-4-carboxílico (E237)



Se añadió cloruro de morfolin-4-carbonilo (0,15 ml, 1,38 mmol) a una disolución agitada de 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinamina (E236) (77 mg, 0,25 mmol) y trietilamina (0,04 ml, 0,30 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 24 horas. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho de

intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 5 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante
5 cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 423 [M+H]⁺.

Ejemplos 238-240

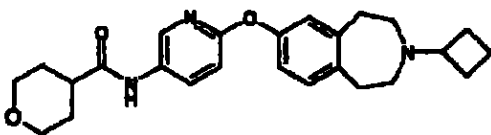
Los ejemplos 238-240 se prepararon a partir de 6-[(3-
10 ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinamina (E236) y el cloruro de carbonilo o cloruro de ácido apropiados indicados en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 237 (E237):

Ejemplo	Cloruro de carbonilo/cloruro de ácido	LC/MS (M+H ⁺)
[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido piperidin-4-carboxílico (E238)	Cloruro de piperidin-1-carbonilo	421
[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido pirrolidin-4-carboxílico (E239)	Cloruro de pirrolidin-1-carbonilo	407
N-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]isobutiramida (E240)	Cloruro de isobutirilo	380

15

Ejemplo 241

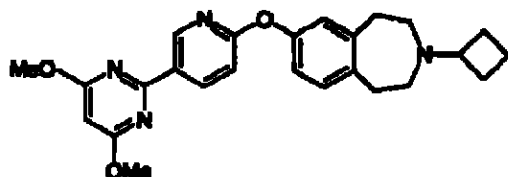
[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (E241)



Se agitaron ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico (252 mg, 1,94 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (262 mg, 1,94 mmol) y poli(N-ciclohexilcarbodiimida-N'-metilestireno) (1,7 mmol/g, 2,3 g, 3,88 mmol) a temperatura ambiente en diclorometano (10 ml) durante 15 minutos. Se añadió 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinamina (E236) (300 mg, 0,97 mmol) y se continuó la agitación durante 16 horas. La mezcla de reacción se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 5 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880/metanol. Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95) para producir el compuesto del título (E241), MS (ES+) m/e 422 [M+H]⁺.

Ejemplo 242

3-ciclobutil-7-[5-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)piridin-2-iloxi]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepina (E242)



Se calentaron 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (125 mg, 0,58 mmol), 2-(6-cloropiridin-3-il)-4,6-dimetoxipirimidina (145 mg, 0,58 mmol), carbonato de calcio (720 mg, 2,2 mmol) y dimetilformamida (4 ml) en un reactor de microondas a 180°C durante 900 segundos a 300 W. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua, después con salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El residuo se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,2:1,8:98) para producir el producto del título, MS (ES+) m/e 433 [M+H]⁺.

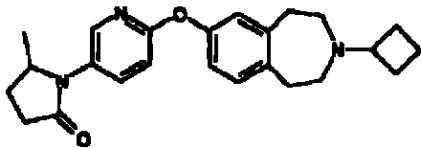
Ejemplos 243-249

Los ejemplos 243-249 (E243-E249) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y el cloruro de arilo indicado en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 242 (E242):

Ejemplo	Cloruro de arilo	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-[5-(4-metansulfonilfenil)pirazin-2-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E243)	2-(6-cloropiridin-3-il)-5-metansulfonilpirazina	450
N-{4-[5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-il]fenil}acetamida (E244)	N-[4-(5-cloropirazin-2-il)fenil]acetamida	429
3-ciclobutil-7-(3,5-dimetilpiridin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E245)	2-cloro-3,5-dimetilpiridina	323
3-ciclobutil-7-[5-(morfolin-4-sulfonil)piridin-2-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E246)	4-(6-cloropiridin-3-sulfonil)morfolina	444
3-ciclobutil-7-(2-metilfuro[2,3-c]piridin-7-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E247)	7-cloro-2-metilfuro[2,3-c]piridina	349
2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-4-etoxinicotinonitrilo (E248)	2-cloro-4-etoxinicotinonitrilo	364
6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-2-metilnicotinonitrilo (E249)	6-cloro-2-metilnicotinonitrilo	334

Ejemplo 250

1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-

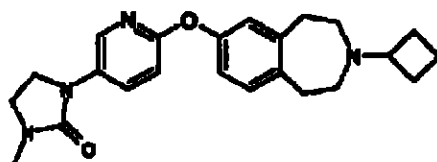


11)oxi]-3-piridinil}-5-metil-2-pirrolidinona (E250)

Se disolvieron 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E207) (294 mg, 0,7 mmol), 1,10-fenantrolina (38 mg, 0,2 mmol), 5-metil-2-pirrolidinona (139 mg, 1,4 mmol) en dioxano (2 ml). Se añadió yoduro de cobre(I) (39 mg, 0,2 mmol) y carbonato de cesio (479 mg, 1,5 mmol) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 175°C durante 15 minutos. La mezcla se enfrió y se filtró a través de celite, lavando con diclorometano. El filtrado se concentró al vacío y el material bruto se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con diclorometano a través de una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (1:9:90) para producir el compuesto del título (137 mg), MS (ES+) m/e 392 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 251

1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-11)oxi]-3-piridinil}-3-metil-2-imidazolidina (E251)

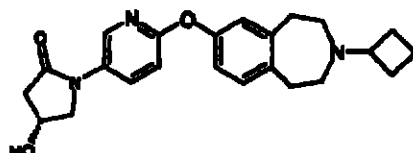


Se suspendieron 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E207) (294 mg, 0,7 mmol), 1-metil-2-imidazolidinona (90 mg, 0,9 mmol), carbonato de cesio (364 mg, 1,1 mmol), xantfos (12 mg, 0,02 mmol) en tolueno (10 ml). Se añadió tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (6 mg, 0,007 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La reacción entonces se aplicó directamente sobre un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian, 5 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas se redujeron y el material bruto se purificó mediante una cromatografía en fase inversa automática para producir el producto del título (104 mg), MS

(ES+) m/e 393 [M+H]⁺.

Ejemplo 252

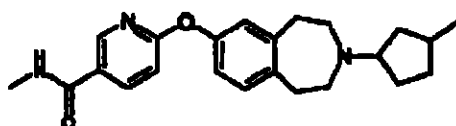
(4R)-1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-4-hidroxi-2-pirrolidinona (E252)



El ejemplo 252 (E252) se preparó a partir de 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E207) y (4R)-4-([(1,1-dimetiletil)-(dimetil)silil]oxi)-2-pirrolidinona (Tetrahedron, 2000, 56(39), 7705-7713) utilizando el método descrito en E251, MS (ES+) m/e 394 [M+H]⁺.

Ejemplo 253

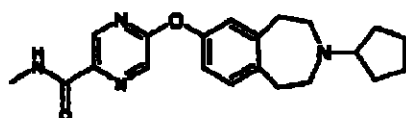
N-metil-6-{[3-(3-metilciclopentil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi}-3-piridincarboxamida (E253)



El ejemplo 253 (E253) se preparó a partir de N-metil-6-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)-3-piridincarboxamida (D40) y 3-metilciclopentanona utilizando el método descrito para el ejemplo 223, MS (ES+) m/e 380 [M+H]⁺.

Ejemplo 254

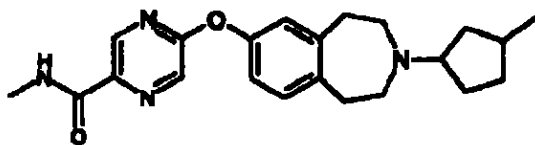
5-[(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-2-pirazincarboxamida (E254)



El ejemplo 254 (E254) se preparó a partir de N-metil-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)-2-pirazincarboxamida (D49) y ciclopentanona utilizando el método descrito para el ejemplo 223, MS (ES+) m/e 367 [M+H]⁺.

Ejemplo 255

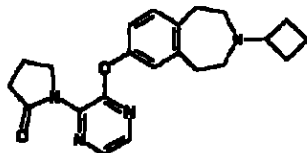
N-metil-5-{[3-(3-metilciclopentil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi}-2-pirazincarboxamida (E255)



El ejemplo 255 (E255) se preparó a partir de N-metil-5-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)-2-pirazincarboxamida (D49) y 3-metilciclopentanona utilizando el método descrito para el ejemplo 223, MS (ES+) m/e 381 [M+H]⁺.

Ejemplo 256

1-3-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinil}-2-pirrolidinona (E256)

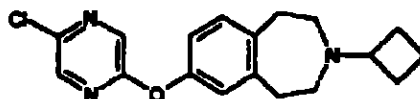


Se disolvió 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (103 mg, 0,47 mmol) en dimetilformamida seca (3 ml), enfrió hasta 0°C y se trató con hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 20 mg, 0,49 mmol). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente a lo largo de 40 minutos. Se añadió una disolución de 1-(3-cloro-2-pirazinil)-2-pirrolidinona (D46) (103 mg, 0,52 mmol) en dimetilformamida seca (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se calentó a 80°C durante 2,5 horas. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente, se aplicó a una columna SCX, y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880/metanol (1:9). Las fracciones básicas se reunieron y se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano

(0,2:1,8:98) para producir el compuesto del título (86 mg), MS (ES+) m/e 379 [M+H]⁺.

Ejemplo 257

7-[(5-cloro-2-pirazinil)oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-

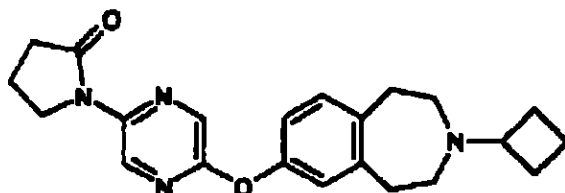


5 1H-3-benzazepina (E257)

Se disolvió 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (184 mg, 0,85 mmol) en dimetilformamida seca (3 ml), se enfrió hasta 0°C y se trató con hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral, 36 mg, 0,89 mmol). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos. Se añadió una disolución de 2,5-dicloropirazina (D47) (139 mg, 0,94 mmol) en dimetilformamida seca (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se aplicó a una columna SCX, y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880/metanol (1:9). Las fracciones básicas se reunieron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (268 mg), MS (ES+) m/e 330 [M+H]⁺.

Ejemplo 258

20 1-{5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinil}-2-pirrolidinona (E258)

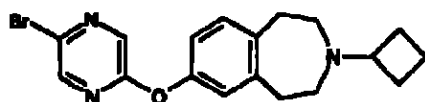


Se añadieron juntos 7-[(5-cloro-2-pirazinil)oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E257) (132 mg, 0,40 mmol), pirrolidinona (0,06 ml, 0,80 mmol), carbonato de potasio (200 mg, 1,45 mmol), yoduro de cobre(I) (23 mg,

0,12 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,01 ml, 0,12 mmol) en dioxano seco (3 ml) y se calentaron en un reactor de microondas a 175°C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con metanol y se aplicó a una columna SCX, y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880/metanol (1:9). Las fracciones básicas se reunieron y se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (0,2:1,8:98) para producir el compuesto del título (64 mg), MS (ES+) m/e 379 [M+H]⁺.

Ejemplo 259

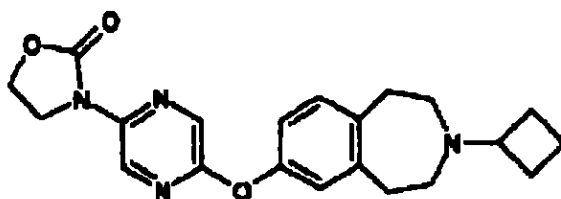
7-[(5-bromo-2-pirazinil)oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E259)



El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y 2,5-dibromopirazina (D48) utilizando el método del ejemplo 257 (E257), MS (ES+) m/e 375 [M+H]⁺.

Ejemplo 260

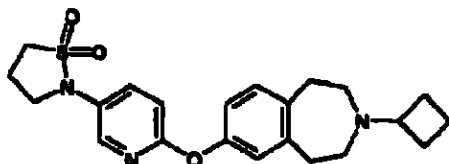
3-{5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinil}-1,3-oxazolidin-2-ona (E260)



El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(5-bromo-2-pirazinil)oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E259) y oxazolidinona utilizando el método del ejemplo 258 (E258), MS (ES+) m/e 381 [M+H]⁺.

Ejemplo 261

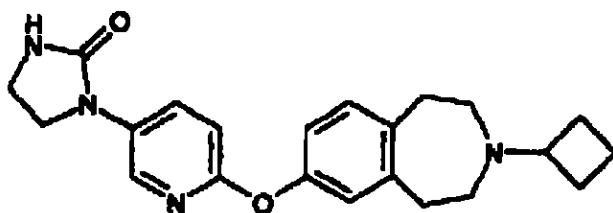
3-ciclobutil-7-[5-(1,1-dioxo-2-isotiazolidin-2-il)piridin-2-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E261)



Se añadieron juntos 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E207) (200 mg, 0,48 mmol), 1,1-dióxido de isotiazolidina (116 mg, 0,96 mmol) (Evans, Brian J., Takahashi Doi, Joyce, Musker, W. Kenneth, J. Org. Chem., 55, 9, 1990, 2580-2586), carbonato de potasio (238 mg, 1,73 mmol), yoduro de cobre(I) (27 mg, 0,14 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina 0,02 ml, 0,14 mmol) en dioxano seco (3 ml) y se calentaron en un reactor de microondas a 140°C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con metanol y se aplicó a una columna SCX, eluyendo con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880/metanol (1:9). Las fracciones básicas se reunieron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95) para producir el compuesto del título (145 mg), MS (ES+) m/e 414 [M+H]⁺.

Ejemplo 262

1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-imidazolidinona (E262)

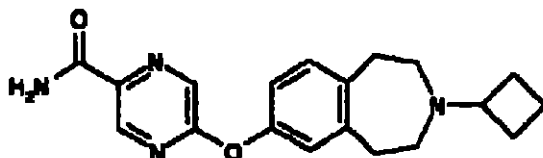


El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

3-benzazepina (E207) y 2-imidazolidinona utilizando el método del ejemplo 261, MS (ES+) m/e 379 [M+H]⁺.

Ejemplo 263

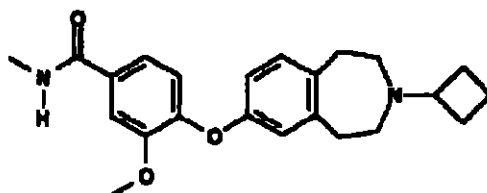
5 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazincarboxamida (E263)



Se disolvió ácido 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazincarboxílico (E123a) (168 mg, 0,47 mmol) en dimetilformamida seca (5 ml), se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (230 mg, 1,42 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla se trató con amoniaco 0,880 (0,14 ml, 2,84 mmol) y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de (0,5:4,5:95) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 339 [M+H]⁺.

Ejemplo 264

4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-(metiloxi)benzamida (E264)



Etapas 1: 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se añadieron juntos 7-([(trifluorometil)sulfonil]oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (2,0 g, 5,06 mmol) (Bioorg. Med. Chem. Lett., 10, 22, 2000, 2553-2556), bis(pinacolato)diboro (1,41 g, 5,57 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloropaladio(II) (0,22 g, 0,30 mmol), 1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno (0,17 g, 0,30 mmol) y acetato de potasio (1,49 g, 15,2 mmol) en dioxano seco y la mezcla resultante se calentó hasta 80°C durante 3 horas. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. La porcion orgánica se secó bajo sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:pentano (1:9) para producir el compuesto del título (1,60 g), MS (ES+) m/e 274 [(M+H)-CO₂^tBu]⁺.

Etapas 2: Ácido (3-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)borónico

Se disolvió 7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E264, etapa 1) (1,60 g, 4,29 mmol) en acetona (25 ml), se trató con peryodato de sodio (2,75 g, 12,9 mmol), acetato de amonio (0,73 g, 9,44 mmol) y agua (25 ml), y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La acetona se eliminó mediante evaporación al vacío, y la capa acuosa remanente se extrajo con acetato de etilo y diclorometano. Las capas orgánicas se reunieron, se secaron bajo sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío para producir el compuesto del título (1,06 g), MS (ES+) m/e 192 [(M+H)-CO₂^tBu]⁺.

Etapas 3: 7-([2-(metiloxi)-4-[(metiloxi)carbonil]fenil]oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

Se disolvió ácido (3-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)borónico (E264, etapa 2) (500 mg, 1,72 mmol) en diclorometano seco (15 ml) y se trató secuencialmente con vanillato de metilo (313 mg, 1,72 mmol), tamices moleculares (4A, 1,0 g), acetato de cobre (467 mg, 2,58 mmol) y trietilamina (1,20 ml, 8,60 mmol), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano, se filtró a

232

través de celite y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una disolución de bicarbonato de sodio saturada. La porción orgánica se secó bajo sulfato de magnesio y se evaporó al vacío. El residuo
5 resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de (0,1:9,9) para producir el compuesto del título (240 mg), MS (ES+) m/e 328 [(M+H)-CO₂^tBu]⁺.

Etapas 4: Ácido 4-[(3-[(1,1-dimetiletíl)oxi]carbonil]-
10 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-(metiloxi)benzoico

Se disolvió 7-([2-(metiloxi)-4-[(metiloxi)carbonil]-fenil]oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato
15 de 1,1-dimetiletilo (E264, etapa 3) (240 mg, 0,56 mmol) en etanol (2 ml), se trató con hidróxido de sodio 2 M (1 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1,5 horas. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 2 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se reunieron, se secaron bajo sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío
20 para producir el compuesto del título (0,15 g), MS (ES+) m/e 314 [(M+H)-CO₂^tBu]⁺.

Etapas 5: 7-{[4-[(metilamino)carbonil]-2-(metiloxi)fenil]oxi}-
1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

25 Se disolvió ácido 4-[(3-[(1,1-dimetiletíl)oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-(metiloxi)benzoico (E264, etapa 4) (145 mg, 0,35 mmol) en dimetilformamida seca (5 ml), se trató con 1,1'-carbonildiimidazol (85 mg, 0,53 mmol) y la mezcla resultante
30 se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se trató con metilamina (0,53 ml, 1,05 mmol, 2 M en THF) y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo:pentano 1:1) para
35 producir el compuesto del título (0,10 g), MS (ES+) m/e 327

$[(M+H) - CO_2^tBu]^+$.

Etapas 5: *N*-metil-3-(metiloxi)-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida

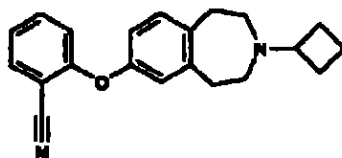
Se disolvió 7-{[4-[(metilamino)carbonil]-2-(metiloxi)fenil]oxi}-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E264, etapa 5) (100 mg, 0,23 mmol) en diclorometano seco (2 ml), se trató con ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en metanol y se aplicó a una columna SCX, eluyendo con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas se reunieron y se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (78 mg), MS (ES+) m/e 327 $[M+H]^+$.

Etapas 7: 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]-*N*-metil-3-(metiloxi)benzamida

Se disolvió *N*-metil-3-(metiloxi)-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida (E264, etapa 6) (78 mg, 0,24 mmol) en diclorometano seco (5 ml), se trató con ciclobutanona (0,04 ml, 0,48 mmol) y ácido acético (1 gota), y la mezcla resultante se agitó durante 15 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (102 mg, 0,48 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con metanol y se aplicó a una columna SCX, eluyendo con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880/metanol (1:9). Las fracciones básicas se reunieron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95) para producir el compuesto del título (20 mg), MS (ES+) m/e 381 $[M+H]^+$.

Ejemplo 265

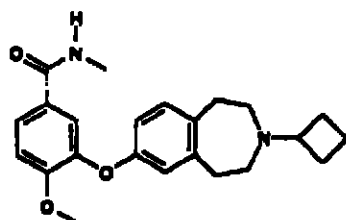
2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)oxi]benzonitrilo (E265)



Se disolvió 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) (300 mg, 1,38 mmol) en piridina (10 ml), se enfrió en un baño de hielo y se trató con hidruro de sodio (al 60% en aceite mineral) (66 mg, 1,66 mmol) bajo una atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos, se trató con bromuro de cobre(I) (277 mg, 1,93 mmol) y se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió una disolución de 2-yodobenzonitrilo (948 mg, 4,14 mmol) en piridina (2 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2,5 horas. Se dejó que la mezcla se enfriase hasta la temperatura ambiente y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco:metanol:diclorometano (0,2:1,8:98) para producir el compuesto del título (180 mg), MS (ES+) m/e 319 [M+H]⁺.

Ejemplo 266

3-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-4-(metiloxi)benzamida (E266)



Etapa 1: 7-({2-(metiloxi)-5-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del título se preparó a partir del ácido (3-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)borónico (E264, etapa 2) y metil-3-hidroxi-4-metoxibenzoato, utilizando el método del ejemplo 264, etapa 3, MS (ES+) m/e 328 [(M+H)-CO₂^tBu]⁺.

Etapa 2: Ácido 3-[(3-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-4-

(metiloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó a partir de 7-({2-(metiloxi)-5-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
 5 (E266, etapa 1), utilizando el método del ejemplo 264, etapa 4, MS (ES+) m/e 314 [(M+H)-CO₂^tBu]⁺.

Etapas 3: 7-{[5-[(metilamino)carbonil]-2-(metiloxi)fenil]oxi}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

10 El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3-[(3-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-4-(metiloxi)benzoico (E266, etapa 2) y metilamina, utilizando el método del ejemplo 264, etapa 5, MS (ES+) m/e 327 [(M+H)-CO₂^tBu]⁺.

15 **Etapas 4:** *N*-metil-4-(metiloxi)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida

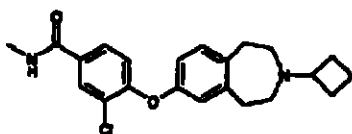
El compuesto del título se preparó a partir de 7-{[5-[(metilamino)carbonil]-2-(metiloxi)fenil]oxi}-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo
 20 (E266, etapa 3), utilizando el método del ejemplo 264, etapa 6, MS (ES+) m/e 327 [M+H]⁺.

Etapas 5: 3-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-*N*-metil-4-(metiloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó a partir de *N*-metil-4-(metiloxi)-3-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida (E266, etapa 4), utilizando el método del
 25 ejemplo 264, etapa 7, MS (ES+) m/e 381 [M+H]⁺.

Ejemplo 267

30 **3-cloro-4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-*N*-metilbenzamida (E267)**



Etapla 1: 7-({2-cloro-4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-4-hidroxibenzoato de metilo (320 mg, 1,72 mmol) y ácido (3-[[[(1,1-dimetiletíl)oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]borónico (E264, etapa 2), utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 3 (211 mg, 29%), RMN (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 2,88 (4H, m), 3,56 (4H, m), 3,91 (3H, s), 6,78-6,89 (3H, m), 7,12 (H, m), 7,84 (H, m), 8,14 (H, s).

Etapla 2: Ácido 3-cloro-4-[(3-[[[(1,1-dimetiletíl)oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]benzoico

El compuesto del título se preparó a partir de 7-({2-cloro-4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E267, etapa 1), utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 4, MS (ES-) m/e 416 y 418 [M-H].

Etapla 3: 7-({2-cloro-4-[(metilamino)carbonil]fenil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3-cloro-4-[(3-[[[(1,1-dimetiletíl)oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi]benzoico (E267, etapa 2) y metilamina, utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 5 (82 mg, 52%), MS (ES+) m/e 431 y 433 [M+H]⁺.

Etapla 4: 3-cloro-N-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó a partir de 7-({2-cloro-4-[(metilamino)carbonil]fenil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E267, etapa 3), utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 6 (54 mg, 94%), MS (ES+) m/e 331 y 333 [M+H]⁺.

Etapla 5: 3-cloro-4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbenzamida

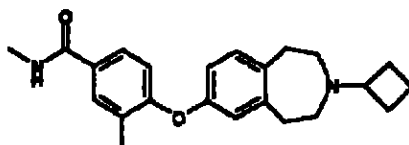
237

El compuesto del título se preparó a partir de 3-cloro-N-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida (E267, etapa 4) y ciclobutanona, utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 7 (36 mg, 57%), MS (ES+) m/e 385 y 387 [M+H]⁺.

Ejemplo 268

4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N,3-dimetilbenzamida (E268)

Etapa 1: 7-({2-metil-4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-



dimetiletilo

El compuesto del título se preparó a partir del éster terc-butílico del ácido 7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-carboxílico (solicitud internacional PCT (2002), documento WO 02/40471) y 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo, utilizando el método indicado en el ejemplo 128 (211 mg, 29%), RMN (CDCl₃) δ 1,49 (9H, s), 2,32 (3H, m), 2,86 (4H, m), 3,55 (4H, m), 3,89 (3H, s), 6,71-6,81 (3H, m), 7,08 (H, m), 7,80 (H, m), 7,94 (H, s).

Etapa 2: Ácido 4-[(3-[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-metilbenzoico

El compuesto del título se preparó a partir de 7-({2-metil-4-[(metiloxi)carbonil]fenil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E268, etapa 1), utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 4, (247 mg, 94%), MS (ES-) m/e 396 [M-H].

Etapa 3: 7-({2-metil-4-[(metilamino)carbonil]fenil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 4-

[(3-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-metilbenzoico (E268, etapa 2) y metilamina, utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 5 (136 mg, 53%), MS (ES+) m/e 441 [M+H]⁺.

5 **Etapla 4: N,3-dimetil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida**

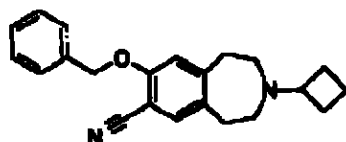
El compuesto del título se preparó a partir de 7-({2-metil-4-[(metilamino)carbonil]fenil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E268, etapa 3), utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 6 (90 mg, 88%), MS (ES+) m/e 331 [M+H]⁺.

Etapla 5: 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N,3-dimetilbenzamida

El compuesto del título se preparó a partir de N,3-dimetil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida (E268, etapa 4) (90 mg, 0,29 mmol) y ciclobutanona (50 µl, 0,58 mmol), utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 7 (71 mg, 67%), MS (ES+) m/e 365 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 269**

3-ciclobutil-8-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-carbonitrilo (E269)

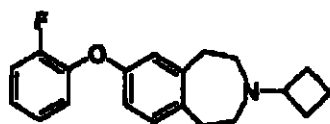


Una mezcla de 3-ciclobutil-7-yodo-8-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E226) (250 mg, 0,58 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (33 mg, 0,029 mmol), yoduro de cobre(I) (11 mg, 0,058 mmol) y cianuro de sodio (56 mg, 1,15 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo, se filtró a través de celite, se lavó con agua, después con salmuera, y se secó sobre sulfato

de sodio y se concentró al vacío. La mezcla bruta se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 333 [M+H]⁺.

Ejemplo 270

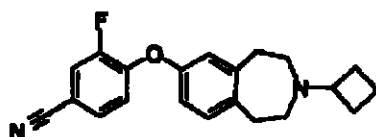
- 5 **3-ciclobutil-7-[(2-fluorofenil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E270)**



- El ejemplo 270 (E270) se preparó a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y 2-fluoroyodobenceno, utilizando el método descrito para el
10 ejemplo 128, MS (ES+) m/e 312 [M+H]⁺.

Ejemplo 271

- 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-**

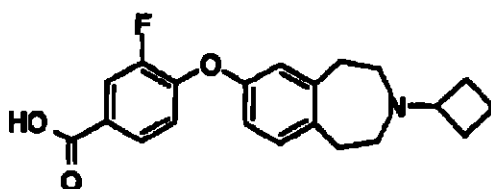


- yl)oxi]-3-fluorobenzonitrilo (E271)**

- Una mezcla de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ol (E3) (100 mg, 0,46 mmol), 3,4-difluorobenzonitrilo (70 mg, 0,51 mmol) y carbonato de potasio (159 mg, 1,15 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) se calentó a 85°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX
20 (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880/metanol. Las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío para producir el compuesto del título (E271), MS (ES+) m/e 337 [M+H]⁺.

Ejemplo 272

- 25 **Ácido 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-**

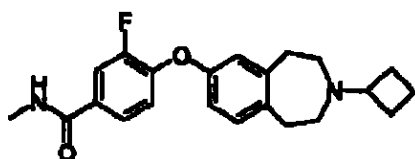


11)oxi]-3-fluorobenzoico (E272)

Se disolvió 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorobenzonitrilo (E271) (150 mg, 0,45 mmol) en una mezcla de etanol (1 ml) y agua (1,5 ml), se trató con hidróxido de sodio (150 mg, 4,5 mmol) y se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se trató después con ácido acético (0,39 ml, 6,75 mmol) y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (2:18:80) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 356 [M+H]⁺.

Ejemplo 273

4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluoro-N-metilbenzamida (E273)

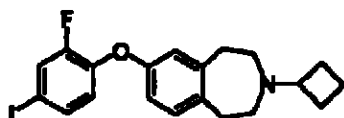


Una disolución del ácido 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorobenzoico (E272) (164 mg, 0,36 mmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (438 mg, 1,15 mmol) en dimetilformamina (2 ml) se trató con diisopropiletilamina (0,40 ml, 2,3 mmol), seguido de una disolución de metilamina 2 M en tetrahidrofurano (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, se aplicó a una columna de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute, 10 g) y se lavó con metanol y después con una mezcla de amoniaco 0,880/metanol, y las fracciones básicas reunidas se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 369 [M+H]⁺.

Ejemplo 274

21

3-ciclobutil-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E274)



Etapas 1: 7-[(2-fluoro-4-nitrofenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

5 Se añadió 3,4-difluoronitrobenceno (664 mg, 4,18 mmol) a una mezcla del éster terc-butílico del ácido 7-hidrox-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-3-carboxílico (documento WO 02/40471) (1 g, 3,8 mmol) y carbonato de potasio (1,3 g, 9,49 mmol) en dimetilformamida (10 ml) y la reacción se calentó a 10 130°C durante 3 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y después con una mezcla de agua:salmuera (1:1), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una 15 mezcla de acetato de etilo:pentano (1:10) para producir el compuesto del título. MS (ES+) m/e 303 [M-COOtBu]⁺.

Etapas 2: 7-[(4-amino-2-fluorofenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una disolución de 7-[(2-fluoro-4-nitrofenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E274, etapas 1) (1,37 g, 3,40 mmol) en etanol 20 (25 ml) se le añadió paladio sobre carbón (al 10% en peso de paladio) (300 mg) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atmósfera) 25 durante 3 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y se concentró al vacío para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 273 [M-M-COOtBu]⁺.

Etapas 3: 7-[(2-fluoro-4-yodofenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

30 A una disolución de 7-[(4-amino-2-fluorofenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-

dimetiletilo (E274, etapa 2) (0,5 g, 1,34 mmol) y yodoformo (1 g, 2,69 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se le añadió gota a gota nitrito de terc-butilo (0,32 ml, 2,69 mmol). La reacción entonces se calentó a reflujo durante 1 hora, se

5 enfrió y se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó mediante una cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:pentano (1:10) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 384 [M-COOtBu]⁺.

10 **Etapla 4: 7-[(2-fluoro-4-yodofenil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina**

El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(2-fluoro-4-yodofenil)oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E274, etapa 3) utilizando un método análogo al descrito para la descripción 2 (D2), MS

15 (ES+) m/e 384 [M+H]⁺.

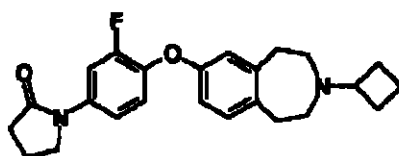
Etapla 5: 3-ciclobutil-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

El compuesto del título se preparó a partir de 7-[(2-fluoro-4-yodofenil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

20 (E274, etapa 4) utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 1 (E1), MS (ES+) m/e 438 [M+H]⁺.

Ejemplo 275

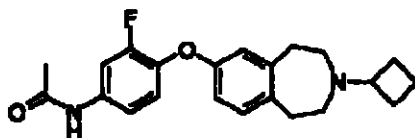
1-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorofenil}-2-pirrolidinona (E275)



25 El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciclobutil-7-[(2-fluoro-4-yodofenil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E274) utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 258 (E258), MS (ES+) m/e 395 [M+H]⁺.

Ejemplo 276

30 **N-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-**



11)oxi]-3-fluorofenil}acetamida (E276)

Etapas 1: 7-{[4-[(acetilamino)-2-fluorofenil]oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

A una disolución de 7-[(4-amino-2-fluorofenil)oxi]-
5 1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E274, etapas 2) (250 mg, 0,67 mmol) en diclorometano (10 ml) se le añadió trietilamina (0,19 ml, 1,34 mmol) y cloruro de acetilo (50 µl, 0,74 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La
10 reacción entonces se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución acuosa de ácido cítrico 3 N, después con bicarbonato de sodio saturado, después con agua, y el diclorometano se secó sobre sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó mediante
15 cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:pentano (1:1) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 413 [M-H]⁻.

Etapas 2: N-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-fluorofenil}acetamida

20 El compuesto del título se preparó a partir de 7-{[4-[(acetilamino)-2-fluorofenil]oxi]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E276, etapas 1) a través de un procedimiento en 2 etapas análogo al descrito en el ejemplo 274, etapas 4-5, MS (ES+) m/e 369 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 277**

El ejemplo 277 (E277) se preparó a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y el yoduro aromático apropiado indicado en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 128
30 (E128):

Ejemplo	Yoduro aromático	LC/MS (M+H ⁺)
1-[3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-	1-[(3-yodofenil)carbonil]-pirrolidina (D52)	391

iloxi)fenil]-1-pirrolidin-1-ilmetanona (E277)		
---	--	--

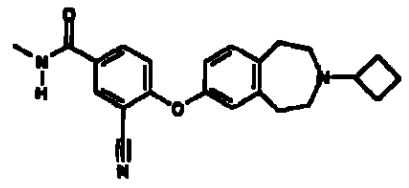
Ejemplo 278

El ejemplo 278 (E278) se preparó a partir del ácido 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-piridincarboxílico (E187a) y la amina apropiada indicada en la tabla, utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 177 (E177):

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-piridincarboxamida (E278)	Tetrahidro-2H-piran-4-amina	422

Ejemplo 279

3-ciano-4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbenzamida (E278)



Etapas 1: Ácido 3-ciano-4-(metiloxi)benzoico

El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciano-4-(metoxi)benzoato de metilo utilizando el método del ejemplo 264, etapa 4, RMN de ¹H (CDCl₃) 8,32 (1H, d), 8,29-8,27 (1H, dd), 7,06-7,04 (1H, d), 4,03 (3H, s).

Etapas 2: 3-ciano-N-metil-4-(metiloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó a partir del ácido 3-ciano-4-(metiloxi)benzoico (E279, etapa 1), utilizando el método del ejemplo 264, etapa 5, MS (ES⁺) m/e 191 [M+H]⁺.

Etapas 3: 3-ciano-4-hidroxi-N-metilbenzamida

Se disolvió 3-ciano-N-metil-4-(metiloxi)benzamida (E279,

etapa 2) (346 mg, 1,82 mmol) en diclorometano seco (10 ml), se enfrió hasta 0°C y se trató con tribromuro de boro (disolución 1 M en diclorometano) (9,11 ml, 9,11 mmol). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se enfrió en un baño de hielo, se trató con agua añadida gota a gota y después se dejó que se calentase hasta la temperatura ambiente. La mezcla se vertió en ácido clorhídrico 2 M (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo. Las capas de acetato de etilo se reunieron, se secaron bajo sulfato de magnesio y se evaporaron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo:diclorometano (1:1) para producir el compuesto del título (86 mg), MS (ES+) m/e 177 [M+H]⁺.

Etapas 4: 7-({2-ciano-4-[(metilamino)carbonil]fenil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciano-4-hidroxi-N-metilbenzamida (E279, etapa 3) y ácido (3-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)borónico (E264, etapa 2), utilizando el método indicado en el ejemplo 264, etapa 3, MS (ES+) m/e 322 [(M+H)-CO₂^tBu]⁺.

Etapas 5: 3-ciano-N-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida

El compuesto del título se preparó a partir de 7-({2-ciano-4-[(metilamino)carbonil]fenil}oxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (E279, etapa 4) utilizando el método del ejemplo 264, etapa 6, MS (ES+) m/e 322 [M+H]⁺.

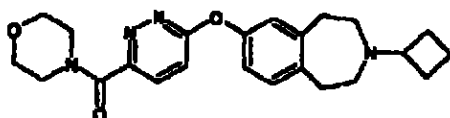
Etapas 6: 3-ciano-4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbenzamida

El compuesto del título se preparó a partir de 3-ciano-N-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-iloxi)benzamida (E279, etapa 5), utilizando el método del

ejemplo 264, etapa 7, MS (ES+) m/e 376 [M+H]⁺.

Ejemplo 280

**3-ciclobutil-7-{[6-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridazinil]oxi}-
2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E280)**



5 Etapa 1: 4-[(6-cloro-3-piridazinil)carbonil]morfolina

Una mezcla de ácido 6-oxo-1,6-dihidro-3-piridazincarboxílico (A.E. Mourad et al., J. Het. Chem., 1992, 29(6), 1583-1592, 0,5 g) en oxicloruro de fósforo (2 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. El exceso de oxicloruro de fósforo se evaporó y se añadió THF (5 ml) al residuo. La disolución entonces se enfrió hasta 0°C y se añadió trietilamina (1,1 ml), seguida de morfolina (1,87 ml). Se dejó que la mezcla se calentase hasta la temperatura ambiente, se agitó durante 16 h, después se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se filtró. El filtrado se evaporó y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 228 [M+H]⁺.

20 Etapa 2: 3-ciclobutil-7-{[6-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridazinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Una mezcla de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ol (E3) (84 mg, 0,385 mmol), 4-[(6-cloro-3-piridazinil)carbonil]morfolina (E280, etapa 1) (70 mg, 0,308 mmol) y carbonato de potasio (85 mg, 0,616 mmol) en acetona seca (3 ml) se calentó a 140°C durante 2 x 15 minutos (300 W) en un reactor de microondas. La mezcla de reacción enfriada se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante una cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:190) para producir el compuesto del título, MS (ES+) m/e 409 [M+H]⁺.

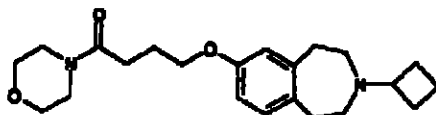
Ejemplos 281-282

Los ejemplos 281-282 (E281-E282) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-ol (E3) y ácido 6-oxo-1,6-dihidro-3-piridazincarboxílico utilizando la amina apropiada según se indica en la tabla, empleando el procedimiento en dos etapas según se describe para el ejemplo 280:

Ejemplo	Amina	LC/MS (M+H ⁺)
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-piridazincarboxamida (E281)	Metilamina	353
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-metil-3-piridazincarboxamida (E282)	Etil(metil)amina	381

Ejemplo 283

10 3-ciclobutil-7-{[4-(4-morfolinil)-4-oxobutil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E283)



Etapas 1: Ácido 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoico

Se disolvió 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoato de etilo (E167a) (2,2 g, 6,6 mmol) en metanol (40 ml) y se trató con hidróxido de sodio 2 N (10,0 ml). Después de agitar a reflujo durante 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. La mezcla bruta se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) y se lavó con agua y después con metanol. Las fracciones orgánicas se redujeron al vacío para producir el compuesto del título (E283), MS (ES+) m/e 304 [M+H]⁺.

Etapas 2: 3-ciclobutil-7-{[4-(4-morfolinil)-4-oxobutil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

Se disolvió el ácido 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoico (E283, etapa 1) (0,15 g, 0,50 mmol) en diclorometano seco (5 ml) y dimetilformamida seca (2 ml) y se trató con hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (0,14 g, 1,0 mmol) y N-ciclohexilcarbodiimida, poli(N'-metilestireno) HL (0,53 g, 1,0 mmol, 1,7 mmol/g) y se agitó durante 45 minutos. Se añadió morfolina (0,056 ml, 0,65 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción bruta se aplicó a un cartucho de intercambio iónico SCX (Varian bond-elute) y se lavó con agua, metanol y después con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol (1:9). Las fracciones básicas reunidas se redujeron al vacío. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con una mezcla de amoníaco 0,880:metanol:diclorometano (0,5:4,5:95 a 1:9:90) para producir el compuesto del título

(E283), MS (ES+) m/e 373 [M+H]⁺.

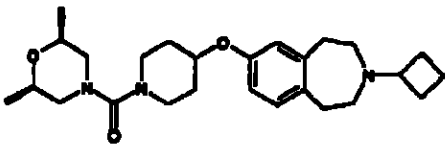
Ejemplos 284-285

Los ejemplos 284-285 (E284-E285) se prepararon a partir de 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) y el ácido apropiado según se indica en la tabla, empleando un método análogo al descrito para el ejemplo 13 (E13):

Ejemplo	Ácido	LC/MS (M+H ⁺)
3-ciclobutil-7-[(1-{[4-(4-morfolinil)fenil]carbonil}-4-piperidinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E284)	Ácido 4-(4-morfolinil)benzoico	490
3-ciclobutil-7-[[1-(ciclopropilacetil)-4-piperidinil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E285)	Ácido ciclopropilacético	383

10 **Ejemplo 286**

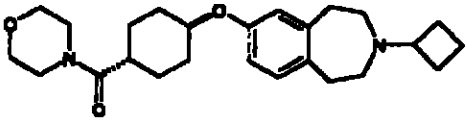
3-ciclobutil-7-[(1-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil}-4-piperidinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E286)



El ejemplo 286 (E286) se preparó a partir de 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) y cis-2,6-dimetilmorfolina utilizando el método descrito para el ejemplo 61 (E61), MS (ES+) m/e 442 [M+H]⁺.

Ejemplo 287

20 3-ciclobutil-7-[[trans-4-(4-morfolinilcarbonil)ciclohexil]oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E287)



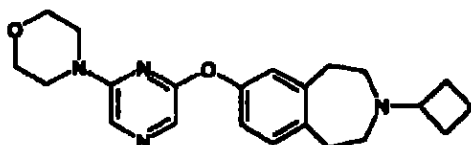
250

El ejemplo 287 (E287) se preparó a partir de 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (E6) y cis-4-(4-morfolinilcarbonil)-ciclohexanol (D55) utilizando el método descrito para el ejemplo 5a (E5a), MS (ES+) m/e 413 [M+H]⁺.

Todas las publicaciones, incluyendo, pero sin limitarse a patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta memoria descriptiva se incorporan en la presente como referencia, como si se indicara que cada publicación individual, de forma específica e individual, se incorporase mediante referencia en la presente, como si se mostrara de manera completa.

Ejemplo 288

3-ciclobutil-7-{{6-(4-morfolinil)-2-pirazinil}oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (E288)



El ejemplo (E288) se preparó a partir de 3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol (E3) y 4-(6-cloro-2-pirazinil)morfolina [Zagylyayeva, O.A., J. Org. Chem. USSR, EN, 14, 1978, 377-380] utilizando un método análogo al descrito para el ejemplo 242 (E242), MS (ES+) m/e 381 [M+H]⁺.

20 Datos biológicos

Puede prepararse una preparación de membrana que contiene receptores de histamina H3 según el siguiente procedimiento.

(i) Generación de una línea celular de histamina H3

Se clonó DNA que codifica el gen de histamina H3 humano (Huvar, A. et al. (1999), Mol. Pharmacol., 55(6), 1101-1107) en un vector soporte, pCDNA3.1 TOPO (Invitrogen) y su cDNA se aisló a partir de este vector mediante digestión de restricción del DNA del plásmido con las enzimas BamH1 y Not-1, y se acopló al vector de expresión inducible pGene

251

(InVitrogen) digerido con las mismas enzimas. El sistema GeneSwitch™ (un sistema en el que la expresión de un transgén se desconecta en ausencia de un inductor y se conecta en presencia de un inductor) se realizó según se describe en las patentes de EEUU n° 5.364.791, 5.874.534 y 5.935.934. El DNA acoplado se transformó en células bacterianas hospedantes de E. coli DH5α competentes y se colocaron en placas en agar Luria Broth (LB) que contenía Zeocin™ (un antibiótico que permite la selección de células que expresan el gen sh ble, que está presente en pGene y pSwitch) a 50 µg.ml⁻¹. Las colonias que contenían el plásmido reacoplado se identificaron mediante análisis de restricción. El DNA para la transfección en células de mamífero se preparó a partir de 250 ml de cultivos de la bacteria hospedante que contenía el plásmido pGeneH3, y se aislaron utilizando un kit de preparación de DNA (Qiagen Midi-Prep) según las directrices de los fabricantes (Qiagen). Células CHO K1 previamente transfectadas con el plásmido regulador pSwitch (InVitrogen) se sembraron a 2 x 10⁶ células por matraz T75 en medio completo, que contenía medio Hams F12 (GIBCOBRL, Life Technologies) suplementado con suero bovino fetal dializado al 10% v/v, L-glutamina e higromicina (100 µg.ml⁻¹) 24 horas antes de su utilización. El DNA del plásmido se transfectó en las células utilizando Lipofectamine plus, según las directrices del fabricante (InVitrogen). A las 48 horas después de la transfección, las células se colocaron en medio completo suplementado con Zeocin™ 500 µg.ml⁻¹.

De 10-14 días después de la selección se añadió mifepristona 10 nM (InVitrogen) al medio de cultivo para inducir la expresión del receptor. A las 18 horas después de la inducción, las células se separaron del matraz utilizando ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, 1:5000, InVitrogen), después de varios lavados con disolución salina tamponada con fosfato, pH 7,4, y se resuspendieron en medio de selección

252

que contenía medio esencial mínimo (MEM), sin rojo de fenol, y se suplementó con sales de Earles y clon fetal II al 3% (Hyclone). Se examinaron aproximadamente 1×10^7 células para detectar la expresión del receptor mediante tinción con un anticuerpo policlonal de conejo, 4a, producido contra el dominio N-terminal del receptor de histamina H3, se incubó en hielo durante 60 minutos, seguido de dos lavados en medio de selección. Se detectó el anticuerpo unido al receptor mediante la incubación de las células durante 60 minutos en hielo con un anticuerpo de cabra anticonejo, conjugado con el marcador de fluorescencia Alexa 488 (Molecular Probes). Después de dos lavados más con medio de selección, las células se filtraron a través de un Filcon™ de 50 μm (BD Biosciences) y después se analizaron en un citómetro de flujo FACS Vantage SE equipado con una unidad de depósito de células automática. Las células control eran células no inducidas tratadas de una manera similar. Las células que se tiñeron de modo positivo se seleccionaron como células individuales en placas de 96 pocillos, que contenían medio completo que contenía Zeocin™ 500 $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$ y se dejaron expandir antes del reanálisis para detectar la expresión del receptor mediante estudios de unión de anticuerpo y ligando. Se seleccionó un clon, 3H3, para la preparación de membranas.

(ii) Preparación de membranas a partir de células cultivadas

Se realizaron todas las etapas del protocolo a 4°C con reactivos preenfriados. El sedimento celular se resuspendió en 10 volúmenes de tampón A2 que contenía ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etansulfónico (HEPES) (pH 7,40) suplementado con leupeptina 10^{-4} M (acetil-leucil-leucil-arginal, Sigma L2884), bacitracina 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (Sigma B0125), ácido etilendiaminotetraacético 1 mM (EDTA), fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1 mM (PMSF) y pepstatina A 2×10^{-6} M (Sigma). Las células entonces se homogeneizaron mediante 2 x 15 segundos de golpes en un mezclador Waring de vidrio de 1 litro, seguido de centrifugación a 500 g durante 20 minutos.

El sobrenadante entonces se centrifuga a 48.000 g durante 30 minutos. El sedimento se resuspende en 4 volúmenes de tampón A2 mediante la creación de un vórtice durante 5 segundos, seguido de una homogeneización en un homogeneizador Dounce
5 (10-15 golpes). En este punto se toman partes alícuotas de la preparación en tubos de polipropileno y se conservan a -70°C.

Los compuestos de la invención pueden ensayarse para detectar actividad biológica in vitro según los siguientes ensayos.

10 (I) Ensayo de unión de histamina H3

Para cada compuesto ensayado, en una placa de 96 pocillos transparente de paredes blancas, se añade:

(a) 10 µl del compuesto de ensayo (o 10 µl de yodofenpropit (un conocido antagonista de histamina H3) a una
15 concentración final de 10 mM) diluido hasta la concentración requerida en DMSO al 10%

(b) 10 µl de ¹²⁵I-4-[3-(4-yodofenilmetoxi)propil]-1H-imidazolio (yodoproxifan) (Amersham, 1,85 MBq/µl o 50 µCi/ml, actividad específica: aproximadamente 2000 Ci/mmol) diluido
20 hasta 20 pM en tampón de ensayo (tampón Tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) 50 mM, pH 7,4, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) 0,5 mM) para producir una concentración final de 20 pM; y

(c) 80 µl de una mezcla de esferas/membranas preparada
25 suspendiendo esferas de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) tipo WGA-PVT a 100 mg/ml en tampón de ensayo, seguido de una mezcla con membranas (preparadas según la metodología descrita anteriormente) y diluyendo en tampón de ensayo para producir un volumen final de 80 µl que contiene 7,5 µg de
30 proteínas y 0,25 mg de esferas por pocillo (la mezcla se premezcló a temperatura ambiente durante 60 minutos en un rodillo).

La placa se agita durante 5 minutos y después se deja en reposo a temperatura ambiente durante 3-4 horas antes de

25A

realizar la lectura en un contador Wallac Microbeta mediante un protocolo de cuentas de tritio normalizado de 1 minuto. Los datos se analizaron utilizando una ecuación logística de 4 parámetros.

5 (II) Ensayo de antagonistas funcionales de histamina H3

Para cada compuesto ensayado, en una placa de 96 pocillos transparente de paredes blancas, se añade:

(a) 10 μ l del compuesto de ensayo (o 10 μ l de guanosina 5'-trifosfato (GTP) (Sigma) como control no específico)
10 diluido hasta la concentración requerida en tampón de ensayo (ácido N-2-hidroxietilpiperazin-N'-2-etansulfónico (HEPES) 20 mM + NaCl 100 mM + MgCl₂ 10 mM, pH 7,4, NaOH);

(b) 60 μ l de una mezcla de esferas/membranas/GDP preparada suspendiendo esferas de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) de aglutinina de germen de trigo-poliviniltolueno (WGA-PVT) a 100 mg/ml en tampón de ensayo, seguido de una mezcla con membranas (preparadas según la metodología descrita anteriormente) y diluyendo en tampón de ensayo para producir un volumen final de 60 μ l que contiene
20 10 μ g de proteínas y 0,5 mg de esferas por pocillo (la mezcla se premezcló a 4°C durante 30 minutos en un rodillo, y justo antes de la adición a la placa se añade guanosina 5'-difosfato (GDP, Sigma, diluida en tampón de ensayo) a una concentración final de 10 μ M).

25 La placa se incuba a temperatura ambiente para equilibrar el antagonista con el receptor/esferas mediante agitación durante 30 minutos, seguido de la adición de:

(c) 10 μ l de histamina (Tocris) a una concentración final de 0,3 μ M; y

30 (d) 20 μ l de la sal de trietilamina de guanosina 5' [γ 35-S]tiotriofosfato (Amersham, concentración de radiactividad = 37 kBq/ μ l o 1 mCi/ml, actividad específica: 1160 Ci/mmol) diluida hasta 1,9 nM en tampón de ensayo para producir una

255

concentración final de 0,38 nM.

La placa entonces se incubaba en un agitador a temperatura ambiente durante 30 minutos, seguido de una centrifugación durante 5 minutos a 1500 rpm. La placa se lee entre 3 y 6 horas después de terminar la centrifugación en un contador Wallac Microbeta mediante un protocolo de cuentas de tritio normalizado de 1 minuto. Los datos se analizaron utilizando una ecuación logística de 4 parámetros. La actividad basal utilizada como mínimo, es decir, histamina, no se añade al pocillo.

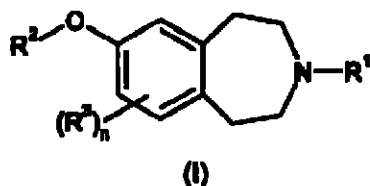
Resultados

Los compuestos de los ejemplos E1-3, E5-149, E151-230, E233-235, E237-256, E258, E260-270, E273 y E275-288 se ensayaron en el ensayo de antagonistas funcionales de histamina H3 y mostraron antagonismo en el siguiente intervalo: 6,5-10,5 pK_b. Más en concreto, los compuestos de los ejemplos 1, 52, 121, 125 y 217 mostraron antagonismo en el siguiente intervalo: 9,0-10,5 pK_b. Aún más en concreto, el compuesto del ejemplo 121 mostró antagonismo > 9,5 pK_b.

20

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable:



en la que:

5 R^1 representa -cicloalquilo C_{3-7} opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-3} ;

R^2 representa hidrógeno, -alquilo C_{1-6} , -X-cicloalquilo C_{3-8} , -X-arilo, -X-heterociclilo, -X-heteroarilo, -X-cicloalquil C_{3-8} -Y-cicloalquilo C_{3-8} , -X-cicloalquil C_{3-8} -Y-arilo, -X-cicloalquil C_{3-8} -Y-heteroarilo, -X-cicloalquil C_{3-8} -Y-heterociclilo, -X-aril-Y-cicloalquilo C_{3-8} , -X-aril-Y-arilo, -X-aril-Y-heteroarilo, -X-aril-Y-heterociclilo, -X-heteroaril-Y-cicloalquilo C_{3-8} , -X-heteroaril-Y-arilo, -X-heteroaril-Y-heteroarilo, -X-heteroaril-Y-heterociclilo, -
10 X-heterociclil-Y-cicloalquilo C_{3-8} , -X-heterociclil-Y-arilo, -X-heterociclil-Y-heteroarilo, -X-heterociclil-Y-heterociclilo;

 X representa un enlace o alquilo C_{1-6} ;

 Y representa un enlace, alquilo C_{1-6} , CO, CO(alquenoilo C_{2-6}), O o SO_2 ;

R^3 representa halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ciano, amino o trifluorometilo;

 n es 0, 1 ó 2;

 en la que dichos grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar
25 opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, =O, trifluorometilo,

237

trifluorometoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, alquilo C₁₋₆,
 pentafluoroetilo, alcoxi C₁₋₆, aril(alcoxi C₁₋₆), (alquil C₁₋₆)
 tio, (alcoxi C₁₋₆)alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₇)alcoxi C₁₋₆,
 alcanoílo C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)carbonilo, (alquil C₁₋₆)
 5 sulfonilo, (alquil C₁₋₆)sulfinilo, (alquil C₁₋₆)
 sulfoniloxi, (alquil C₁₋₆)sulfonil(alquilo C₁₋₆),
 sulfonilo, arilsulfonilo, arilsulfoniloxi,
 arilsulfonil(alquilo C₁₋₆), ariloxi, (alquil C₁₋₆)
 sulfonamido, (alquil C₁₋₆)amino, (alquil C₁₋₆)amido, -R⁴, -
 10 CO₂R⁴, -COR⁴, (alquil C₁₋₆)sulfonamido(alquilo C₁₋₆), (alquil
 C₁₋₆)amido(alquilo C₁₋₆), arilsulfonamido, arilcarboxamido,
 arilsulfonamido(alquilo C₁₋₆), arilcarboxamido(alquilo C₁₋₆),
 aroílo, aroíl(alquilo C₁₋₆), aril(alcanoílo C₁₋₆), o un grupo
 -NR⁵R⁶, -alquil C₁₋₆-NR⁵R⁶, -cicloalquil C₃₋₈-NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶,
 15 -NR⁵COR⁶, -NR⁵SO₂R⁶, -OCONR⁵R⁶, -NR⁵CO₂R⁶, -NR⁴CONR⁵R⁶ o -
 SO₂NR⁵R⁶ (en los que R⁴, R⁵ y R⁶ representan
 independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, -cicloalquilo
 C₃₋₈, -alquil C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₈, arilo, heterociclilo o
 heteroarilo, o -NR⁵R⁶ puede representar un grupo
 20 heterociclilo que contiene nitrógeno, en los que dichos
 grupos R⁴, R⁵ y R⁶ pueden estar opcionalmente sustituidos
 con uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que
 pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan
 del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C₁₋₆,
 25 alcoxi C₁₋₆, ciano, amino, =O o trifluorometilo).

2.- Un compuesto según se define en la reivindicación
 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato
 del mismo para uso en el tratamiento de enfermedades
 neurológicas.

30 3.- Uso de un compuesto según se define en la
 reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del
 mismo o solvato del mismo en la manufactura de un
 medicamento para el tratamiento de enfermedades

258

neurológicas.

4.- Una composición farmacéutica para el uso en el
tratamiento de enfermedades neurológicas que comprende un
compuesto como se define en la reivindicación 1 o una sal
5 farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo y
un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5.- Un método para el tratamiento de enfermedades
neurológicas que comprende administrar a un huésped en
10 necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto
como se define en la reivindicación 1 o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo o solvato del mismo.

6.- Un compuesto de fórmula (I), según se define en la
15 reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del
mismo o solvato del mismo, en el que R² representa:
-X-heterociclilo, -X-heterociclilo-Y-cicloalquil C₃₋₈, -X-
heterociclilo-Y-aril, -X-heterociclilo-Y-heteroarilo o
heterociclilo-Y- heterociclilo, dicho grupo heterociclilo
20 está unido a X por medio de un átomo de carbono.

7.- Un compuesto de fórmula (I) según se define en la
reivindicación 6, en el que R¹ representa ciclobutilo,
ciclopentilo o ciclohexilo no sustituido.
25

8.- Un compuesto de fórmula (I) según se define en la
reivindicación 7, en el que R¹ representa ciclobutilo no
sustituido.

9.- Un compuesto de fórmula (I), según se define en
30 una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en el que R²
representa:
hidrógeno;

-X-aril-Y- cicloalquil C₃₋₈;

-X-arilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos

-X-aril-Y-heterocicclilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O, halógeno o R⁴;

-X-heteroaril-Y-heterociclico opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O, alquilo C₁₋₆, -OR⁴ o halógeno; o

11.- Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 10, en el que R^2 representa:

-X-aril-Y-heterociclilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O o halógeno;

20 -X-heteroarilo opcionalmente sustituido CON(H) (Me); o
 -X-heteroaril-Y-heterociclilo, en el que dicho grupo
 heterociclilo está opcionalmente sustituido con un grupo
 =O.

-fenilo opcionalmente sustituido sustituido con uno o dos grupos flúor, metoxi, -CON(H) (Me), -NHCOMe o ciano;

-fenilopirrolidinilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O o flúor;

30 -piperidinil-CO-morfolinilo no sustituido;
 -2-piridinilo o -2-pirazinilo opcionalmente sustituido
 con CON(H) (Me); o

-2-piridinil-N-pirrolidinilo, en el que dicho grupo

pirrolidinilo está opcionalmente sustituido con un grupo =O.

13.- Un compuesto de fórmula (I) según se define en la
5 reivindicación 12, en el que R^2 representa 4-metilaminocarbonilpiridin-2-ilo.

14.- Un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 13, en el que X
10 representa un enlace o $-CH_2-$.

15.- Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 14, en el que X representa un enlace.

15 16.- Un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 6 A 15, en el que Y representa un enlace, CO, SO_2 o $-CO-CH=CH-$.

17.- Un compuesto de fórmula (I) según se define en la
20 reivindicación 16, en el que Y representa un enlace.

18.- Un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 17, en el que R^4 representa hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -alquil C_{1-6} -cicloalquilo
25 C_{3-8} , arilo, heterociclilo o heteroarilo opcionalmente sustituido con un grupo halógeno o alcoxi C_{1-6} .

19.- Un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 18, en el que R^5
30 y R^6 representan independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , -alquil C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-8} , arilo o heterociclilo opcionalmente sustituido con un grupo halógeno, ciano o alcoxi C_{1-6} , o $-NR^5R^6$ representa un grupo

heterociclilo que contiene nitrógeno opcionalmente sustituido con uno o dos grupos =O.

20.- Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 19, en el que R^5 y R^6 representan
5 independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , -cicloalquilo C_{3-8} , -alquil C_{1-6} -cicloalquilo C_{3-8} .

21.- Un compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 20, en el que n representa 0 ó 1.

10 22.- Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 21, en el que n representa 1, y R^3 representa un átomo de halógeno o un grupo ciano.

23.- Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 21, en el que n representa 0.

15 24.- Un compuesto según la reivindicación 6, que es seleccionado del grupo que consiste de:

7-benciloxi-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

20 7-benciloxi-3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol;

3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-ol;

25 Éster terc-butílico del ácido 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-carboxílico;

3-ciclopentil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

30 3-ciclobutil-7-(piperidin-4-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

3-ciclobutil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

- 3-ciclobutil-7-((R)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-ciclobutil-7-((R)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 5 3-ciclobutil-7-((S)-pirrolidin-3-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-ciclobutil-7-((S)-1-pirrolidin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-ciclopentil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-
- 10 tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 4-{1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]metanoil}benzonitrilo;
- 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
- 15 benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(tetrahidropiran-4-il)metanona;
- 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-ciclohexilmetanona;
- 20 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-isoquinolein-1-il-metanona;
- 4-{(E)-3-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-3-
- 25 oxopropenil}benzonitrilo;
- 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-isoquinolein-6-ilmetanona;
- 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-
- 30 benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(5-metilisoxazol-3-il)metanona;
- 1-benzotiazol-6-il-1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-

- 11] metanona;
- 1- [4- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il] -1-piridin-4-ilmetanona;
- 5 1- [4- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il] -1- [4- (1-pirrolidin-1-ilmetanoil) fenil] metanona;
- 1- [4- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il] -1-tiofen-3-ilmetanona;
- 10 1- [4- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il] -1-furan-3-ilmetanona;
- 1- [4- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-il] -1- (tetrahidropiran-4-il) metanona;
- 15 1- [(R) -2- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)pirrolidin-1-il] -1- (tetrahidropiran-4-il) metanona;
- 20 1- [(R) -3- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il] -1- (tetrahidropiran-4-il) metanona;
- 1- [(S) -3- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il] -1- (tetrahidropiran-4-il) metanona;
- 25 1- [(S) -2- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il] -1- (tetrahidropiran-4-il) metanona;
- 1- [4- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il] -1- (metansulfonilfenil) -metanona;
- 30 1- [4- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il] -1-pirazin-2-

265

ilmetanona;

5-{1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]metanoil}-1H-piridona;

5 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)metanona;

1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-3-metoxipropan-1-ona;

10

1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-(2,3-dihidrobenzofuran-7-il)metanona;

4-{1-[4-(3-ciclopentil-7-(piperidin-4-ilmetoxi)-

15 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-

iloximetil)piperidin-1-il]metanoil}benzonitrilo;

1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-il]-1-[4-(1-pirrolidin-1-ilmetanoil)fenil]metanona;

20 4-{1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]metanoil}benzonitrilo;

1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-piridin-4-

25 ilmetanona;

1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-quinolein-6-ilmetanona;

1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

30 benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-[4-(1-pirrolidin-1-ilmetanoil)fenil]metanona;

1-bifenil-4-il-1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]metanona;

266

- 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-ciclopentilmetanona;
- 4-{1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-il]metanoil)benzonitrilo;
- 5 4-{1-[(R)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)pirrolidin-1-il]metanoil)benzonitrilo;
- 10 4-{1-[(R)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]metanoil)benzonitrilo;
- 4-{1-[(S)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]metanoil)benzonitrilo;
- 15 4-{1-[(S)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]metanoil)benzonitrilo;
- 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-2,2-dimetilpropan-1-ona;
- 20 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-ciclopropilmetanona;
- 25 1-ciclobutil-1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]metanona;
- 4-{1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]morfolin-4-ilmetanona;
- 30 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)piperidin-1-il]morfolin-4-ilmetanona;
- 1-[(R)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

benzo[d]azepin-7-iloximetil)pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-ilmetanona;

1-[(R)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-

5 ilmetanona;

1-[(S)-3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-ilmetanona;

Diisopropilamida del ácido 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-carboxílico;

1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-pirrolidin-1-ilmetanona;

15 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-piperidin-1-ilmetanona;

1-[(S)-2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)pirrolidin-1-il]-1-morfolin-4-

20 ilmetanona;

Dietilamida del ácido 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-carboxílico;

1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(1,3-dihidroisoindol-2-il)metanona;

1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-il]-1-(2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-il)metanona;

30 Isopropil(2-metoxietil)amida del ácido 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piperidin-1-carboxílico;

1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

benzo [d] azepin-7-iloxi) piperidin-1-il] -1- (1,1-dioxotiomorfolin-4-il) metanona;

Isopropilamida del ácido 4- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d] azepin-7-iloxi) piperidin-1-
5 carboxílico;

(4-fluorofenil) amida del ácido 4- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d] azepin-7-iloxi) piperidin-1-carboxílico;

2- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d] azepin-7-iloxi) -N,N-dimetilacetamida;

2- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d] azepin-7-iloxi) -N-fenilacetamida;

2- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d] azepin-7-iloxi) -1-pirrolidin-1-iletanona;

15 2- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d] azepin-7-iloxi) -1-morfolin-4-iletanona;

3-ciclobutil-7- (1-metansulfonilpiperidin-4-iloxi) -2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d] azepina;

4- [4- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d] azepin-7-iloxi) piperidin-1-sulfonil] benzonitrilo;

3-ciclobutil-7- [1- (3,5-dimetilisoxazol-4-sulfonil) piperidin-4-iloxi] -2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d] azepina;

4- [4- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d] azepin-7-iloximetil) piperidin-1-sulfonil] benzonitrilo;

4- [(R) -2- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d] azepin-7-iloximetil) pirrolidin-1-sulfonil] benzonitrilo;

30 4- [(R) -3- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d] azepin-7-iloxi) pirrolidin-1-sulfonil] benzonitrilo;

4- [(S) -3- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo [d] azepin-7-iloxi) pirrolidin-1-sulfonil] benzonitrilo;

- 3-ciclobutil-7-(2,4-difluorobenciloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzonitrilo;
- 3-ciclobutil-7-(3-metoxibenciloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-ciclobutil-7-(piridin-2-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-ciclobutil-7-(piridin-3-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-ciclobutil-7-(piridin-4-ilmetoxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzonitrilo;
- 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-benzonitrilo;
- 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)-1-metil-1H-quinolein-1-ona;
- Éster metílico del ácido 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico;
- Ácido 4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico;
- 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)fenil]-1-pirrolidinilmetanona;
- 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)fenil]-1-morfolin-4-ilmetanona;
- 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)fenil]-1-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)metanona;
- 1-[4-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)fenil]-1-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]metanona;

Éster metílico del ácido 3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico;

Ácido 3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)benzoico;

- 5 1-[3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)fenil]-1-pirrolidinilmetanona;
- 1-[3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)fenil]-1-morfolin-4-ilmetanona;
- 1-[3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)fenil]-1-(4-piridin-4-ilpiperazin-1-il)metanona;
- 10 1-[3-(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloximetil)fenil]-1-[4-(4-fluorofenil)piperazin-1-il]metanona;
- 15 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)nicotinonitrilo;
- 3-ciclobutil-7-(piridin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]-1-morfolin-4-ilmetanona;
- 20 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]-1-pirrolidin-1-ilmetanona;
- 25 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)nicotinamida;
- 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N,N-dimetilnicotinamida;
- 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-etil-N-metilnicotinamida;
- 30 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-ciclopentilnicotinamida;
- 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-

271

- benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]-1-piperidin-1-ilmetanona;
- 1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-4-il]-1-piperidin-1-ilmetanona;
- 5 1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-4-il]-1-pirrolidin-1-ilmetanona;
- 1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-4-il]-1-morfolin-4-ilmetanona;
- 10 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-2-il]-1-piperidin-1-ilmetanona;
- 15 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-2-il]-1-(1,1-dioxotiomorfolin-4-il)metanona;
- 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-2-il]-1-pirrolidin-1-ilmetanona;
- 20 1-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-2-il]-1-morfolin-4-ilmetanona;
- 1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]-1-morfolin-4-ilmetanona;
- 25 1-[2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]-1-piperidin-1-ilmetanona;
- 30 3-ciclobutil-7-(pirazin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-ciclobutil-7-(pirimidin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;

- 7-(5-bromopirimidin-2-iloxi)-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-metilnicotinamida;
- 5 Éster metílico del ácido 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-carboxílico;
- Ácido 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-carboxílico;
- 1-[5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-il]-1-morfolin-4-ilmetanona;
- 10 Etilmetilamida del ácido 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-carboxílico;
- 1-[5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-il]-1-piperidin-4-ilmetanona;
- 15 1-[5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-il]-1-pirrolidin-4-ilmetanona;
- 20 Metilamida del ácido 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-carboxílico;
- 3-ciclobutil-7-fenoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)fenil]-1-morfolin-4-ilmetanona;
- 25 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-ciclopropilmetilbenzamida;
- 1-[4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)fenil]-1-pirrolidin-1-ilmetanona;
- 30 N-ciclobutil-4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)benzamida;
- 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N,N-dietilbenzamida;

- N-(2-cianoetil)-4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-metilbenzamida;
- 1-[3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)fenil]-1-morfolin-4-ilmetanona;
- 5 3-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-ciclopropilmetilbenzamida;
- 3-ciclobutil-7-[4-(morfolin-4-sulfonil)fenoxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 4-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N,N-dietilbencensulfonamida;
- 10 7-benciloxi-3-diclohexil-1,2,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
- 3-ciclobutil-7-{[2-(1-piperidinil)-5-pirimidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 15 3-ciclobutil-7-{[2-(1-pirrolidin)-5-pirimidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-{[2-(1,1-dioxo-4-tiomorfolinil)-5-pirimidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-2-pirimidinamina;
- 20 3-ciclobutil-7-{[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 1-[4-({4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}carbonil)fenil]-2-pirrolidinona;
- 25 3-ciclobutil-7-[(1-{[3-(metilsulfonil)fenil]carbonil}-4-piperidinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-({1-[(1,1-dioxido-3,4-dihidro-2H-1-benzotiopiran-6-il)carbonil]-4-piperidinil}oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 30 3-ciclobutil-7-{[(3S)-3-pirrolidinilmetil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-{[(3S)-3-piperidinilmetil]oxi}-2,3,4,5-

- tetrahidro-1H-3-benzazepina;
3-ciclobutil-7-[(3S)-3-piperidiniloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
3-ciclobutil-7-({[(3S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-3-piperidinil]metil}oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
5 3-ciclobutil-7-({[(3S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil}oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
3-ciclobutil-7-({[(3S)-1-(4-morfolinilcarbonil)-3-piperidinil]oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
10 4-[(3S)-3-{{(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]metil}-1-piperidinil)-carbonil]benzonitrilo;
4-[(3S)-3-{{(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]metil}-1-pirrolidinil)-carbonil]benzonitrilo;
15 4-({(3S)-3-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}carbonil)-benzonitrilo;
3-ciclobutil-7-({[(3S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-3-pirrolidinil]metil}oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
20 3-ciclobutil-7-({[(3S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-3-piperidinil]metil}oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
25 3-ciclobutil-7-({[(3S)-1-(tetrahidro-2H-piran-4-ilcarbonil)-3-piperidinil]oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
6-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-3-piridincarbonitrilo;
30 6-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-N-(ciclopropilmetil)-3-piridincarboxamida;
7-({1-[5-(1-azetidinilcarbonil)-2-piridinil]-4-

275

- piperidinil}oxi)-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-({1-[5-(4-morfolinilcarbonil)-2-piridinil]-4-piperidinil}oxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 5 6-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-N-metil-3-piridincarboxamida;
- 2-{4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1-piperidinil}-4-piridincarbonitrilo;
- 10 3-ciclobutil-7-{[1-(2-pirazinil)-4-piperidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoato de etilo;
- 15 Ácido 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]butanoico;
- 3-ciclobutil-7-{[4-oxo-4-(1-piperidinil)butil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-{[4-oxo-4-(1-pirrolidinil)butil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 20 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-ciclopentilbutanamida;
- 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbutanamida;
- 25 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(1-metiletil)-2-pirazincarboxamida;
- 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-pirazincarboxamida;
- 7-{[5-(1-azetidilcarbonil)-2-pirazinil]oxi}-3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 30 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N,N-dietil-2-pirazincarboxamida;
- 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-

- il) oxi] -N- [2- (metiloxi) etil] -2-pirazincarboxamida;
5- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-
il) oxi] -N-etil-2-pirazincarboxamida;
5- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-
5 il) oxi] -2-pirimidincarbonitrilo;
Ácido 5- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
benzazepin-7-il) oxi] -2-pirimidincarboxílico;
3-ciclobutil-7- { [2- (4-morfolinilcarbonil) -5-
pirimidinil] oxi} -2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
10 3-ciclobutil-7- { [2- (4-morfolinilcarbonil) -5-
pirimidinil] oxi} -2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
5- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-
il) oxi] -N- (ciclopropilmetil) -2-pirimidincarboxamida;
5- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-
15 il) oxi] -N-etil-2-pirimidincarboxamida;
7- { [2- (1-azetidilcarbonil) -5-pirimidinil] oxi} -3-
ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
5- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-
il) oxi] -N-etil-N-metil-2-pirimidincarboxamida;
20 N-ciclobutil-5- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
benzazepin-7-il) oxi] -2- pirimidincarboxamida;
5- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-
il) oxi] -N- (tetrahidro-2H-piran-4-il) -2-
pirimidincarboxamida;
25 3-ciclobutil-7- { [2- (1-pirrolidinilcarbonil) -5-
pirimidinil] oxi} -2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
3-ciclobutil-7- { [2- (1-piperidinilcarbonil) -5-
pirimidinil] oxi} -2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
5- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-
30 il) oxi] -N-metil-2-pirimidincarboxamida;
Ácido 5- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
benzazepin-7-il) oxi] -2-piridincarboxílico;
5- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-

- il) oxi] -N-metil-2-piridincarboxamida;
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -N-etil-2-piridincarboxamida;
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -N-etil-N-metil-2-piridincarboxamida;
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -N,N-di-etil-2-piridincarboxamida;
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -N-etil-N-[2-(metiloxi)etil]-2-piridincarboxamida;
10 3-ciclobutil-7-{[6-(1-pirrolidinilcarbonil)-3-piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
3-ciclobutil-7-{[6-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
3-ciclobutil-7-{[6-(tetrahidro-1,4-oxazepin-4(5H)-ilcarbonil)-3-piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
15 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -N-ciclopentil-2-piridincarboxamida;
Éster metílico del ácido 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -3-piridincarboxílico;
20 Ácido 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -3-piridincarboxílico;
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -N-ciclopropil-3-piridincarboxamida;
25 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -N-(1-metiletil)-3-piridincarboxamida;
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -N-etil-3-piridincarboxamida;
N-ciclobutil-6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -3-piridincarboxamida;
30 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-3-piridincarboxamida;
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-

- il)oxi] -N,N-dietil-3-piridincarboxamida;
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi] -N-[2-(metiloxi)etil]-3-piridincarboxamida;
4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi] -N-etil-N-[2-(metiloxi)etil]benzamida;
5 4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi] -N-metilbenzamida;
3-ciclobutil-7-(3-piridiniloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
10 5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi] -2-piridincarbonitrilo;
3-ciclobutil-7-[(5-yodo-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
3-ciclobutil-7-[(5-nitro-2-piridinil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
15 N-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}acetamida;
3-ciclobutil-7-[(5-nitro-1,3-tiazol-2-il)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
20 N-{2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-1,3-tiazol-5-il}acetamida;
3-ciclobutil-7-[(5-nitro-2-tienil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
N-{5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2-tienil}acetamida;
25 3-ciclobutil-7-{[6-(metiloxi)-3-piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2(1H)-piridinona;
30 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}etanona;
3-ciclobutil-7-{[5-(1H-pirazol-5-il)-2-piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

279

- 3-ciclobutil-7-{ [5-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona;
- 5 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-piperidinona;
- 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-azetidina;
- 3-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-1,3-oxazolidin-2-ona;
- 10 3-ciclobutil-7-{ [5-(1H-pirazol-1-il)-2-piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-{ [5-(3,5-dimetil-4-isoxazolil)-2-piridinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 15 6-[(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-piridincarboxamida;
- N-metil-6-{ [3-(2-metilciclopentil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]oxi}-3-piridincarboxamida;
- 6-[(3-ciclopentil-8-yodo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-piridincarboxamida;
- 20 3-ciclobutil-7-yodo-8-[(fenilmetil)oxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-{ [6-metil-4-(metiloxi)-2-quinolinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 25 3-ciclobutil-7-{ [4-(metiloxi)-1,7-naftiridin-2-il]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 3-ciclobutil-7-(1,5-naftiridin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- N-{7-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-6-metil-1,8-naftiridin-3-il}acetamida;
- 30 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-2,3-piridindicarboxilato de dimetilo;
- 6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-

- il)oxi]-2,3-piridindicarboxilato de disodio;
2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5,7(6H)-diona;
2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-7-hidroxi-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona;
2-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-6,7-dihidro-5H-pirrólo[3,4-b]piridin-5-ona;
6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinamina;
[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido morfolin-4-carboxílico;
[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido piperidin-4-carboxílico;
[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido pirrolidin-4-carboxílico;
N-[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]isobutiramida;
[6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)piridin-3-il]amida del ácido tetrahidro-piran-4-carboxílico;
3-ciclobutil-7-[5-(4,6-dimetoxipirimidin-2-il)piridin-2-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
3-ciclobutil-7-[5-(4-metansulfonilfenil)pirazin-2-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
N-[4-[5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-il]fenilacetamida;
3-ciclobutil-7-(3,5-dimetilpiridin-2-iloxi)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
3-ciclobutil-7-[5-(morfolin-4-sulfonil)piridin-2-

- iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
 3-ciclobutil-7-(2-metilfuro[2,3-c]piridin-7-iloxi)-
 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina;
 2-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-
 5 7-iloxi)-4-etoxinicotinonitrilo;
 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-
 7-iloxi)-2-metilnicotinonitrilo;
 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
 benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-5-metil-2-pirrolidinona;
 10 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
 benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-3-metil-2-imidazolidina;
 (4R)-1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
 benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-4-hidroxi-2-
 pirrolidinona;
 15 N-metil-6-{[3-(3-metilciclopentil)-2,3,4,5-tetrahidro-
 1H-3-benzazepin-7-il]oxi]-3-piridincarboxamida;
 5-[(3-ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-
 7-il)oxi]-N-metil-2-pirazincarboxamida;
 N-metil-5-{[3-(3-metilciclopentil)-2,3,4,5-tetrahidro-
 20 1H-3-benzazepin-7-il]oxi]-2-pirazincarboxamida;
 1-{3-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
 benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinil}-2-pirrolidinona;
 7-[(5-cloro-2-pirazinil)oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-
 tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 25 1-{5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
 benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinil}-2-pirrolidinona;
 7-[(5-bromo-2-pirazinil)oxi]-3-ciclobutil-2,3,4,5-
 tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 3-{5-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-
 30 benzazepin-7-il)oxi]-2-pirazinil}-1,3-oxazolidin-2-ona;
 3-ciclobutil-7-[5-(1,1-dioxo-2-isotiazolidin-2-
 il)piridin-2-iloxi]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-

- benzazepin-7-il) oxi] -3-piridinil} -2-imidazolidinona;
- 5- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -2-pirazincarboxamida;
- 4- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -N-metil-3- (metiloxi) benzamida;
- 2- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] benzonitrilo;
- 3- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -N-metil-4- (metiloxi) benzamida;
- 3-cloro-4- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -N-metilbenzamida;
- 4- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -N,3-dimetilbenzamida;
- 3-ciclobutil-8- [(fenilmetil) oxi] -2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-carbonitrilo;
- 3-ciclobutil-7- [(2-fluorofenil) oxi] -2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 4- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -3-fluorobenzonitrilo;
- Ácido 4- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -3-fluorobenzoico;
- 4- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -3-fluoro-N-metilbenzamida;
- 3-ciclobutil-7- [(2-fluoro-4-yodofenil) oxi] -2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;
- 1- {4- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -3-fluorofenil} -2-pirrolidinona;
- N- {4- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -3-fluorofenil} acetamida
- 1- [3- (3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi) fenil] -1-pirrolidin-1-ilmetanona;
- 5- [(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il) oxi] -N- (tetrahidro-2H-piran-4-il) -2-piridincarboxamida

3-ciano-4-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metilbenzamida;

3-ciclobutil-7-{[6-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridazinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

5 3-ciclobutil-7-{[6-(4-morfolinilcarbonil)-3-piridazinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-metil-3-piridazincarboxamida;

6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-N-etil-N-metil-3-piridazincarboxamida;

3-ciclobutil-7-{[4-(4-morfolinil)-4-oxobutil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

3-ciclobutil-7-{[1-{[4-(4-morfolinil)fenil]carbonil}-4-piperidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

15 3-ciclobutil-7-{[1-(ciclopropilacetil)-4-piperidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

3-ciclobutil-7-{[1-{[(2R,6S)-2,6-dimetil-4-morfolinil]carbonil}-4-piperidinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

20 3-ciclobutil-7-{[trans-4-(4-morfolinilcarbonil)ciclohexil]-oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina;

3-ciclobutil-7-{[6-(4-morfolinil)-2-pirazinil]oxi}-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina

25 o su sal farmacéuticamente aceptable.

25.- Un compuesto de fórmula (I) según se define en la reivindicación 24, que se selecciona del grupo que consiste de: metilamida del ácido 5-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)pirazin-2-carboxílico;

30 o 1-{6-[(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il)oxi]-3-piridinil}-2-pirrolidinona;

o su sal farmacéuticamente aceptable.

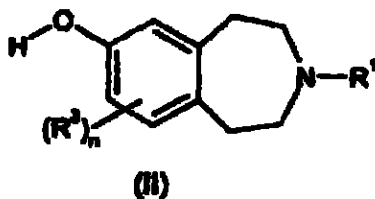
26.- Un compuesto de fórmula (I) según se define en la

reivindicación 24, que es 6-(3-ciclobutil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepin-7-iloxi)-N-metilnicotinamida o su sal farmacéuticamente aceptable.

27.- Una composición farmacéutica que comprende el
5 compuesto de fórmula (I) según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 26, o su sal farmacéuticamente aceptable, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

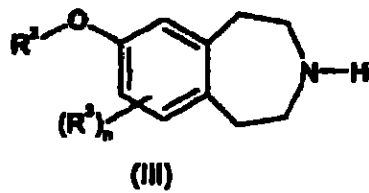
10 28.- Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o su sal farmacéuticamente aceptable, comprendiendo dicho proceso:

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



en la que R¹, R³ y n son como se definió en la
15 reivindicación 1, con un compuesto de fórmula R²'-L¹, en la que R²' es como se definió en la reivindicación 1 para R² o un grupo convertible en éste, y L¹ representa un grupo saliente adecuado, como un átomo de halógeno o un grupo hidroxilo opcionalmente activado;

20 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III)



en la que R², R³ y n son como se definió en la
reivindicación 1, con un compuesto de fórmula R¹'-L², en la que R¹' es como se definió en la reivindicación 1 para R¹ o

un grupo convertible en éste, y L^2 representa un grupo saliente adecuado, como un átomo de halógeno; o

(c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (III) como se definió en la reivindicación 1, con una cetona de
5 fórmula $R^{1'}=O$, en la que $R^{1'}$ es como se definió en la reivindicación 1 para R^1 o un grupo convertible en éste; o

(d) desproteger un compuesto de fórmula (I) que está protegido; y

(e) la interconversión a otros compuestos de fórmula
10 (I).

RESUMEN

Derivados de benzodiazepina para el tratamiento de
desórdenes neurológicos

La presente invención se refiere a nuevos derivados de
5 benzazepina que tienen actividad farmacológica, a procesos
para su preparación, a composiciones que los contienen y a
su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos y
psiquiátricos.

PATENT COOPERATION TREATY

287

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT (PCT Rule 71.1)

To:

THOMPSON, Clive
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property
CN925.1
Brentford, Middlesex TW9 9GS
GRANDE BRETAGNE

14 MAR 2005
CG/FR
MT

Date of mailing
(day/month/year) 11.03.2005

Applicant's or agent's file
MXG/P33159

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/EP 03/14558	International filing date (day/month/year) 18.12.2003	Priority date (day/month/year) 20.12.2002
--	--	--

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

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/IB301).
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.
The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel.: +49 89 23399-0 Fax: 523456 eprmu d Fax: +49 89 23399-4465	Authorized Officer Stefert, A Tel. +49 89 23399-2489 
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference MXG/P33159		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA18)																									
International application No. PCT/EP 03/14558	International filing date (day/month/year) 18.12.2003	Priority date (day/month/year) 20.12.2002																									
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/55																											
Applicant GLAXO GROUP LIMITED																											
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 5 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 807 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: <table border="0"><tr><td>I</td><td>☒</td><td>Basis of the opinion</td></tr><tr><td>II</td><td>☐</td><td>Priority</td></tr><tr><td>III</td><td>☒</td><td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td></tr><tr><td>IV</td><td>☐</td><td>Lack of unity of invention</td></tr><tr><td>V</td><td>☒</td><td>Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td></tr><tr><td>VI</td><td>☐</td><td>Certain documents cited</td></tr><tr><td>VII</td><td>☐</td><td>Certain defects in the international application</td></tr><tr><td>VIII</td><td>☐</td><td>Certain observations on the international application</td></tr></table>				I	☒	Basis of the opinion	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 Rule 66.2(a)(II) 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
I	☒	Basis of the opinion																									
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 Rule 66.2(a)(II) 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 11.06.2004		Date of completion of this report 11.03.2005																									
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office D-80208 Munich Tel.: +49 89 2399-0 T.: 523856 opmu d Fax: +49 89 2399-4485		Authorized Officer Seymour, L. Telephone No. +49 89 2399-8894 																									

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/EP 03/14556**

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

1-96 as originally filed

Claims, Numbers

1-28 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)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

 International application No. **PCT/EP 03/14556**
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. 26 with respect to industrial applicability
because:
- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 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.

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.

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	7,8,19-21
	No: Claims	1-6,9-18,22-28
Inventive step (IS)	Yes: Claims	7,8,19-21
	No: Claims	1-6,9-18,22-28
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-25,27-28
	No: Claims	

2. Citations and explanations
see separate sheet

291

Re Item III

Claim 26 relates 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 this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

1. Reference is made to the following documents:

D1: WO-A-00 06254 D2: WO-A-01 87834

2. Novelty (Article 33(2) PCT)

2.1 Document D1 does not disclose benzazepine derivatives.

2.2 The subject-matter of present claim 1 overlaps with that of D2 and the specific embodiment 7-[3-[4-(4-chlorophenyl)-1-piperidiny]propoxy]-3-cyclopentyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepine disclosed therein falls within this area of overlap. In additions, the compounds of D2 may be used in the treatment of diseases which overlap with the present diseases (e.g. emotional disorders and diabetic neuropathy). Thus, in the absence of a novel technical teaching over D2, the present application is not considered to be novel.

OR a matter already known or a discovery

3. For the present subject-matter which is novel, inventive step (Article 33(3) PCT) is assessed as follows:

Document D1, which is considered to represent the most relevant state of the art, discloses aminoalkoxyphenyl derivatives as histamine H3 receptor antagonists. Although condensation at the phenyl ring is generally disclosed see e.g. claims 16 (condensation of a 5- or 6-membered ring) and 75 (aminoalkoxy chain attached to the heteroring), there is not teaching therein that would lead the skilled person, faced with the problem of providing further histamine H3 receptor antagonists, to arrive at the present 3-cycloalkyl-7-hydroxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepine derivatives.

is it novel or not

An inventive step can therefore in principle be acknowledged for the present claims which are novel, although additional evidence may be required in order to make the alleged activity credible for the full scope claimed.

4. Industrial applicability (Article 33(4) PCT)

For the assessment of present claim 26 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, 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.