Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

07-94711

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

TÍTULO: DERIVADOS DE TIAZOL FUSIONADO QUE TIENEN AFINIDAD PARA EL RECEPTOR H3 DE HISTAMINA

SOLICITANTE: GLAXO GROUP LIMITED.

DIRECCIÓN: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra

A61K 31/55

A61K 31/55

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 13 de Septiembre de 2007

77

P29: 7/000152

381

EXAMEN TÉCNICO DE FONDO

Nº Radicación	07-94711	Fecha de presentación	2007-09-13
Nº Prioridad	~~[illegible]~~ GB 0505205.5	Fecha de Prioridad	14/03/2005

Palabras clave	Thiazole Derivatives	Histamine H3 Azepine	Modulators

CLASIFICACIONES INTERNACIONALES DE BÚSQUEDA
C07D 513/04 A61K 31/55

DOCUMENTOS CORRESPONDIENTES EN OTROS PAÍSES	
Patente Original	WO 2006/097691

BASES DE DATOS CONSULTADAS		
SIC	EPOLINE	Sciencedirect
ESPACENET	USPTO	JMC

INFORMES DE EXÁMENES EN OTRAS OFICINAS		
Oficina	Fecha	Reivindicaciones
EUROPEA	15/05/2006	1-15

ANTERIORIDADES ENCONTRADAS		
Documento	Relevancia	Reivindicaciones afectadas
CO 0535672	Ninguna	--
CO06117701	Ninguna	--
CO 04104180	Ninguna	--
CO 0708181	Ninguna	--
CO 0708186	Ninguna	--
CO 0330071	Ninguna	--
WO 00/63208	Ninguna	--
WO 04/035544	Ninguna	--
WO 02/40471	Ninguna	--

LITERATURA NO PATENTES		
Documentos No Patentes	Relevancia	Reiv. afectadas

OBSERVACIONES	Las reivindicaciones 12 y 13 son de uso y método de Tto

FECHA DEL EXAMEN	Art. 45 03/06/2011

OlarteRaisbeck

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-094711- -00000-0000
Fecha. 2007-09-13 16:56:03 Dep: 2020 NUECREACIONE
Rra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRES ON Folios: 297

FORMULARIO ÚNICO DE SOLIC.
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2007/000152**

SOLICITUD DE: 14/10/2007

(1)

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[X] Capítulo I. [ ] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: GLAXO GROUP LIMITED

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN
Nacionalidad o Domicilio: BRITANICA
Lugar de Constitución: INGLATERRA

Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [x] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.376.996 Btá
TP 135.799

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: NICHOLAS BAILEY, PAULA LOUISE PICKERING, DAVID MATTHEW WILSON
Dirección: New Frontiers Science Park, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW, Gran Bretaña
Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/000846 Fecha 10 Marzo 2006

Publicación Internacional No. WO 2006/097691 Fecha 21 Septiembre 2006

(6) **Título (54)** DERIVADOS DE TIAZOL FUSIONADO QUE TIENEN AFINIDAD PARA EL RECEPTOR H3 DE HISTAMINA

(7) **Clasificación Internacional (51)** **C07D 513/04, A61K 31/55, A61P 25/00**

(8) **Prioridad**

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Marzo 14, 2005	0505205.5
GB	Diciembre 12, 2005	0525239.0

(9) **Comprobante de pago No.** **07 – 71.723** **Fecha** **6 septiembre 2007**

(10) **ANEXOS**

x	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
	Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
x	Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 06-018.321
x	Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo la Regla 4.17 del PCT
	Declaraciones.
x	Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
x	Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
	Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
	Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
	De ser el caso, copia del contrato de acceso.
	De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
	De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
	Arte final 12 x 12.
	De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
	De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
x	Otros. Búsqueda Internacional

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK FIRMA: _____

C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-094711- -00000-0000

Fecha: 2007-09-13 16:56:03 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 297

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 71.723
FECHA : SEPTIEMBRE 6 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	67532113	06/09/2007	2,238,000.00

***** C O N C E P T O *****

INT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

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

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

GLAXO GROUP LIMITED

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español firmado por James Kerr Milligan

APOSTILLA

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

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   - Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G229474
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 21 agosto-03.

Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTR
Traductor e Intérprete Ofi
Inglés - Español - Ingle
Resolución No. 2117 del 7 O

5

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

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada **"GLAXO GROUP LIMITED"**, Sociedad legalmente constituída y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debiday suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase en nombre y representación de dicha Sociedad en virtud de un Poder otorgado por la referida Sociedad fechado 3 de julio de 2002.

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

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

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

SCRIVENER NOTARIES

DE PINNA
36 Piccadilly London W1J OLJ
Telephone: +44 (0)20 7208 2900 Facsimile: +44 (0)20 7208 0066 DX No. 48521 Piccadilly 2

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

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

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

   This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **James Kerr Milligan**
   a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
   agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
   est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **14 August 2003**

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

8. Number/sous No **G229474**

9. Stamp:
   timbre:

10. Signature: **J. Garbrah**

FOREIGN AND COMMONWEALTH OFFICE
LONDON

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

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

6

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

El suscrito,

Glaxo Group Limited

domiciled in

domiciliado en

Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma: _____

Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City,Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION RELATING TO
DECLARATION MADE UNDER PCT RULE 4.17

(PCT Rules 26*ter*.2(b), 47.1(a-*ter*) and 48.2(a)(x)
and Administrative Instructions, Section 419)

To:

GODDARD, Carolyn, Janice
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
ROYAUME-UNI

Date of mailing *(day/month/year)* 19 April 2006 (19.04.2006)	
Applicant's or agent's file reference CJG/PB61312	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/GB2006/000846	International filing date *(day/month/year)* 10 March 2006 (10.03.2006)
Applicant GLAXO GROUP LIMITED et al	

1. The applicant is hereby **notified** of the following regarding the declaration indicated below in respect of GLAXO GROUP LIMITED; BAILEY, N.; PICKERING, P. and WILSON, D. :

   (i) ☐ declaration as to the identity of the inventor (Rules 4.17(i) and 51*bis*.1(a)(i) and Section 211)

   (ii) ☒ declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for or be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii) and Section 212)

   (iii) ☒ declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim priority of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51*bis*.1(a)(iii) and Section 213)

   (iv) ☒ declaration of inventorship (for the purposes of the designation of the United States of America) (Rules 4.17(iv) and 51*bis*.1(a)(iv) and Section 214)

   (v) ☐ declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty (Rules 4.17(v) and 51*bis*.1(a)(v) and Section 215)

2. ☒ **Addition or correction of the declaration within the time limit under Rule 26*ter*.1.**

   The added or corrected declaration was received on 13 April 2006 (13.04.2006) , which was within the time limit under Rule 26*ter*.1.

   Any declaration referred to under items 1(i) to (iv), whether or not the declaration complies with Rule 4.17, will be communicated to the designated Offices concerned pursuant to Rule 47.1(a-*ter*) and any declaration referred to under item 1(v) will be published as part of the pamphlet pursuant to Rule 48.2(a)(x).

3. ☐ **Failure to add or correct the declaration within the time limit under Rule 26*ter*.1.**

   The declaration was received on , which was **after** the expiration of the time limit under Rule 26*ter*.1; therefore, any such declaration referred to under items 1(i) to (iv) will **not** be communicated to the designated Offices concerned, any such declaration referred to under item 1(v) will **not** be published as part of the pamphlet, and any signed declaration referred to under item 1(iv) is attached. **Such declaration should be submitted by the applicant directly to the designated Office(s) concerned.**

4. The applicant's attention is drawn to Rule 51*bis*.2 which provides that the designated Office shall not, unless it may reasonably doubt the veracity of the declaration concerned, require any document or evidence relating to the subject matter of any declaration complying with Rule 4.17(i) to (iv) which is contained in the request or submitted to the International Bureau or directly to the designated Office. Note, however, that Rule 51*bis*.2 may not apply in respect of certain States. For further information, see Notes to the request form, Box No. VIII.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Bellour Veronique
Facsimile No. +41 22 338 87 40
Telephone No. +41 22 338 86 02

Sheet No

Box No. VIII(ii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO APPLY FOR AND BE GRANTED A PATENT
The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 212; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(I) to (v) (in general and the specific Notes to Box No. VIII(ii). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51*bis*.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:

in relation to international application No. PCT/GB2006/000846

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:

(i) transfer of entitlement from inventors ***Nicholas BAILEY, Paula Louise PICKERING and David Matthew WILSON*** to GlaxoSmithKline Services Unlimited by way of employment contract

(ii) an assignment from GlaxoSmithKline Services Unlimited to Glaxo Group Limited dated 07 April 2006

This declaration is made for the purposes of all designations except the designation of the United States of America.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(ii)".

Sheet No

Box No. VIII(iii) DECLARATION: ENTITLEMENT TO CLAIM PRIORITY

The declaration must conform to the standardized wording provided for in Section 213; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII(iii) and 51*bis*.1(a)(iii)

Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51*bis*.1(a)(iii)):

in relation to international application No. PCT/GB2006/000846

GLAXO GROUP LIMITED is entitled to claim priority of earlier application Nos. *0505205.5 and 0525239.0* filed in the United Kingdom by virtue of the following:

(i) transfer of entitlement from inventors ***Nicholas BAILEY, Paula Louise PICKERING and David Matthew WILSON*** to GlaxoSmithKline Services Unlimited by way of employment contract

(ii) an assignment from GlaxoSmithKline Services Unlimited to Glaxo Group Limited dated 07 April 2006

This declaration is made for the purposes of all designations, except the designation of the United States of America.

☐ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iii)".

Sheet No 1

Box No. VIII(iv) DECLARATION: INVENTORSHIP (only for the purposes of the designation of the United States of America).
The declaration must conform to the following standardized wording provided for in Section 214; see Notes to Boxes Nos. VIII, VIII(i) to (v) (in general) and the specific Notes to Box No. VIII (iv). If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Declaration of Inventorship (Rules 4.17(iv) and 51*bis*.1(a)(iv))
for the purposes of the designation of the United States of America:

I hereby declare that I believe I am the original, first and sole (if only one inventor is listed below) or joint (if more than one inventor is listed below) inventor of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought.

This declaration is directed to the international application of which it forms a part (if filing declaration with application).

This application is directed to international application No. PCT/GB2006/000846 (if furnishing declaration pursuant to Rule 26*ter*).

I hereby declare that my residence, mailing address, and citizenship are as stated next to my name.

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above-identified international application, including the claims of said application. I have identified in the request of said application, in compliance with PCT Rule 4.10, any claim to foreign priority, and I have identified below, under the heading "Prior Application," by application number, country or Member of the World Trade Organization, day, month and year of filing, any application for a patent or inventor's certificate filed in a country other than the United States of America, including any PCT international application designating at least one country other than the United States of America, having a filing date before that of the application on which foreign priority is claimed.

Prior Applications:_____

I hereby acknowledge the duty to disclose information that is known by me to be material to patentability as defined by 37 C.F.R. §1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the PCT international filing date of the continuation-in-part.

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.

Name: Nicholas BAILEY

Residence: Harlow, Essex, GB
(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709

Citizenship:GB

Inventor's Signature: N. Bailey
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: 7th April 2006
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application)

Name: Paula Louise PICKERING

Residence: Harlow, Essex, GB

(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709

Citizenship: GB

Inventor's Signature: P L Pickering
(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

Date: 7th April 2006
(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application)

☑ This declaration is continued on the following sheet, "Continuation of Box No. VIII(iv)".

Continuation of Box No. VIII(i) to (v) Declaration

If the space is insufficient in any of Boxes Nos. VIII(I) to (v) to furnish all the informatino, including in the case where more than two inventors are to be named in Box No. VIII (iv), in such case, write "Continuation of Box No. VIII " (indicate the item number of the Box) and furnish the information in the same manner as required for the purposes of the Box in which the space was insufficient. If additional space is needed in respect of two or more declarations, a separate continuation box must be used for each such declaration. If this Box is not used, this sheet should not be included in the request.

Name: David Matthew WILSON

Residence: Harlow, Essex, GB

(city and either US state, if applicable, or country)

Mailing Address: GlaxoSmithKline, Five Moore Drive, P O Box 13398, Research Triangle Park, North Carolina 27709

Citizenship: GB

Inventor's Signature: DMWilson Date: 07/04/2005.

(if not contained in the request, or if declaration is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application. The signature must be that of the inventor, not that of the agent.)

(of signature which is not contained in the request, or of the declaration that is corrected or added under Rule 26*ter* after the filing of the international application)

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
21 September 2006 (21.09.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/097691 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 513/04 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2006/000846

(22) International Filing Date: 10 March 2006 (10.03.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0505205.5 14 March 2005 (14.03.2005) GB
0525239.0 12 December 2005 (12.12.2005) GB

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **GLAXO GROUP LIMITED** [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **BAILEY, Nicholas** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **PICKERING, Paula, Louise** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). **WILSON, David, Matthew** [GB/GB]; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB).

(74) Agent: **GODDARD, Carolyn, Janice**; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property, 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*
— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:
— *with international search report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 2006/097691 A1

(54) Title: FUSED THIAZOLE DERIVATIVES HAVING AFFINITY FOR THE HISTAMINE H3 RECEPTOR

(57) Abstract: The present invention relates to novel fused thiazole derivatives having pharmacological activity, processes for their preparation, to compositions containing them and to their use in the treatment of neurological and psychiatric disorders.

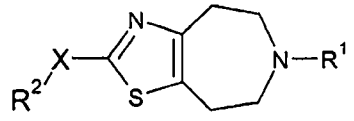
FUSED THIAZOLE DERIVATIVES HAVING AFFINITY FOR THE HISTAMINE H3 RECEPTOR

The present invention relates to novel thiazole derivatives having pharmacological activity, processes for their preparation, to compositions containing them and to their use in the treatment of neurological and psychiatric disorders.

The histamine H3 receptor is predominantly expressed in the mammalian central nervous system (CNS), with minimal expression in peripheral tissues except on some sympathetic nerves (Leurs *et al.*, (1998), Trends Pharmacol. Sci. **19**, 177-183). Activation of H3 receptors by selective agonists or histamine results in the inhibition of neurotransmitter release from a variety of different nerve populations, including histaminergic and cholinergic neurons (Schlicker *et al.*, (1994), Fundam. Clin. Pharmacol. **8**, 128-137). Additionally, *in vitro* and *in vivo* studies have shown that H3 antagonists can facilitate neurotransmitter release in brain areas such as the cerebral cortex and hippocampus, relevant to cognition (Onodera *et al.*, (1998), In: The Histamine H3 receptor, ed Leurs and Timmerman, pp255-267, Elsevier Science B.V.). Moreover, a number of reports in the literature have demonstrated the cognitive enhancing properties of H3 antagonists (e.g. thioperamide, clobenpropit, ciproxifan and GT-2331) in rodent models including the five choice task, object recognition, elevated plus maze, acquisition of novel task and passive avoidance (Giovanni *et al.*, (1999), Behav. Brain Res. **104**, 147-155). These data suggest that novel H3 antagonists and/or inverse agonists such as the current series could be useful for the treatment of cognitive impairments in neurological diseases such as Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders.

WO2005/009387 (X-ceptor Therapeutics Inc.) disclose a series of azepine derivatives that are disclosed to be modulators of the farnesoid X receptor and are claimed to be useful in the treatment of a number of disorders including hyperlipidemia. US 5607944 (assigned to Karl Thomae GmbH) describes bicyclic heterocyclic compounds and their use in inhibiting aggregation. JP 10017569 (Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.) describe a series of 2-phenyl –substituted thiazole derivatives which are 5HT3 agonists. The compounds are disclosed to be useful in the treatment of GI tract movement disorders. WO 96/04271 (Karl Thomae GmbH) describes a series of condensed azepine derivatives and their use in the treatment of a number of diseases including venous and arterial thrombosis.

The present invention provides, in a first aspect, a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof:



(I)

wherein:

R^1 represents $-C_{2-6}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkyl-C_{3-8} cycloalkyl or $-C_{3-7}$ cycloalkyl, wherein the cycloalkyl groups may be optionally substituted by C_{1-3} alkyl;

X represents aryl, heteroaryl or heterocyclyl;

R^2 represents hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, =O, $-NR^8R^9$, -Y-H, -Y-C_{1-6} alkyl, -Y-C_{3-8} cycloalkyl, -Y-C_{1-6}alkylC_{3-8}cycloalkyl, -Y-aryl, -Y-heterocyclyl, -Y-heteroaryl, -Y-C_{1-6} alkyl-aryl, -C_{1-6} alkyl-Y-H, -C_{1-6} alkyl-Y-C_{1-6} alkyl, -C_{1-6} alkyl-Y-C_{3-8} cycloalkyl, -C_{1-6} alkyl-Y-C_{1-6}alkylC_{3-8}cycloalkyl, -C_{1-6} alkyl-Y-aryl, -C_{1-6} alkyl-Y-heterocyclyl and -C_{1-6} alkyl-Y-heteroaryl, wherein R^8 and R^9 are independently selected from the group consisting of hydrogen and methyl;

Y represents a bond, C_{1-6} alkyl, CO, CO_2, $CONR^3$, NR^3CO, O, S, SO, SO_2, $-SO_2$-O-, SO_2N R^3, NR^3SO_2, $OCONR^3$, NR^3CO_2 or NR^3CONR^4 (wherein R^3 and R^4 independently represent hydrogen -C_{1-6} alkyl, -C_{3-8} cycloalkyl, -C_{1-6} alkylC_{3-8} cycloalkyl, -aryl, -heterocyclyl or –heteroaryl);

wherein said aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of X may optionally be substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, amino, nitro, =O, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy or haloC_{1-6} alkyl;

wherein said alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, =O, or a group $-R^5$, $-OR^5$, $-OC_{1-6}$ alkyl-R^6, - C_{1-6} alkyl-OR^6, $-CO_2R^5$, $-COR^5$, COR^6R^6, $-C_{1-6}$ alkyl-COR^5, $-SHR^5$, $-SO_2R^5$, $-SOR^5$, $-OSO_2R^5$, - C_{1-6} alkyl-SO_2R^6, $-C_{1-6}$ alkyl-$NR^5SO_2R^6$, - C_{1-6} alkyl-$SO_2NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-C_{1-6}$ alkyl-NR^5R^6, $-C_{3-8}$ cycloalkyl-NR^5R^6, $-CONR^5R^6$, - NR^5COR^6, $-C_{1-6}$ alkyl-NR^5COR^6, $-C_{1-6}$ alkyl-$CONR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, $-OCONR^5R^6$, - $NR^5CO_2R^6$, $-NR^7CONR^5R^6$ or $-SO_2NR^5R^6$ (wherein R^5, R^6 and R^7 independently represent hydrogen, C_{1-6} alkyl, -C_{3-8} cycloalkyl, -C_{1-6} alkyl-C_{3-8} cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl or wherein $-NR^5R^6$ may represent a nitrogen containing heterocyclyl group) provided that where R^1 represents -C_{2-6} alkyl or -C_{1-3} alkyl-C_{3-8} cycloalkyl, the alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may not be substituted with $-CO_2R^5$;

wherein R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, amino, nitro, =O, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy or haloC_{1-6} alkyl; and

provided that the aryl and heteroaryl groups of X, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 may only be substituted by =O if the substituted group is aromatic;

or solvates thereof.

In another aspect, the aryl, heteroaryl or heterocyclyl group of X comprises a five or six membered ring, particularly a six membered ring.

In a further aspect, R^2 represents hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, =O, -Y-H, -Y-C_{1-6} alkyl, -Y-C_{3-8} cycloalkyl, -Y-C_{1-6}alkylC_{3-8}cycloalkyl, -Y-aryl, -Y-heterocyclyl, -Y-heteroaryl, -Y-C_{1-6} alkyl-aryl, -C_{1-6} alkyl-Y-H, -C_{1-6} alkyl-Y-C_{1-6} alkyl, -C_{1-6} alkyl-Y-C_{3-8} cycloalkyl, -C_{1-6} alkyl-Y-C_{1-6}alkylC_{3-8}cycloalkyl, -C_{1-6} alkyl-Y-aryl, -C_{1-6} alkyl-Y-heterocyclyl and -C_{1-6} alkyl-Y-heteroaryl.

In a further aspect, the alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, =O, or a group -R^5, -OR^5, -OC_{1-6} alkyl-R^6, - C_{1-6} alkyl-OR^6, -COR^5, COR^5R^6, –C_{1-6} alkyl-COR^5, -SHR^5, -SO_2R^5, -SOR^5, -OSO_2R^5, - C_{1-6} alkyl-SO_2R^6, -C_{1-6} alkyl-$NR^5SO_2R^6$, -C_{1-6} alkyl-$SO_2NR^5R^6$, –NR^5R^6, –C_{1-6} alkyl-NR^5R^6, –C_{3-8} cycloalkyl-NR^5R^6, -$CONR^5R^6$, -NR^5COR^6, –C_{1-6} alkyl-NR^5COR^6, –C_{1-6} alkyl-$CONR^5R^6$, -$NR^5SO_2R^6$, -$OCONR^5R^6$, -$NR^5CO_2R^6$, -$NR^7CONR^5R^6$ or -$SO_2NR^5R^6$ (wherein R^5, R^6 and R^7 independently represent hydrogen, C_{1-6} alkyl, -C_{3-8} cycloalkyl, -C_{1-6} alkyl-C_{3-8} cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl or wherein –NR^5R^6 may represent a nitrogen containing heterocyclyl group).

In a further aspect in which R^1 represents –C_{2-6} alkyl and X represents phenyl, R^2 is other than halogen, -Y-H or -Y-C_{1-6} alkyl, wherein Y represents a bond, O or S.

In one aspect, the invention provides compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts of solvates thereof, wherein:
R^1 represents -C_{1-3} alkyl-C_{3-8} cycloalkyl or -C_{3-7} cycloalkyl, wherein the cycloalkyl group may be optionally substituted by C_{1-3} alkyl;
X represents aryl, heteroaryl or heterocyclyl;
R^2 represents hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, =O, -Y-H, -Y-C_{1-6} alkyl, -Y-C_{3-8} cycloalkyl, -Y-C_{1-6}alkylC_{3-8}cycloalkyl, -Y-aryl, -Y-heterocyclyl, -Y-heteroaryl, -Y-C_{1-6} alkyl-aryl, -C_{1-6} alkyl-Y-H, -C_{1-6} alkyl-Y-C_{1-6} alkyl, -C_{1-6} alkyl-Y-C_{3-8} cycloalkyl, -C_{1-6} alkyl-Y-C_{1-6}alkylC_{3-8}cycloalkyl, -C_{1-6} alkyl-Y-aryl, -C_{1-6} alkyl-Y-heterocyclyl, -C_{1-6} alkyl-Y-heteroaryl;
Y represents a bond, C_{1-6} alkyl, CO, CO_2, $CONR^3$, N R^3CO, O, SH, SO, SO_2, -SO_2-O-, SO_2N R^3, NR^3SO_2, $OCONR^3$, NR^3CO_2 or NR^3CONR^4 (wherein R^3 and R^4 independently represent hydrogen -C_{1-6} alkyl, -C_{3-8} cycloalkyl, -C_{1-6} alkylC_{3-8} cycloalkyl, -aryl, -heterocyclyl or –heteroaryl);
wherein said aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of X may optionally be substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, amino, nitro, =O, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy or haloC_{1-6} alkyl;
wherein said alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 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, or a group $-R^5$, $-OR^5$, $-OC_{1-6}$ alkyl-R^6, - C_{1-6} alkyl-OR^6, $-CO_2R^5$, $-COR^5$, COR^5R^6, $-C_{1-6}$ alkyl-COR^5, $-SHR^5$, $-SO_2R^5$, $-SOR^5$, $-OSO_2R^5$, - C_{1-6} alkyl-SO_2R^6, $-C_{1-6}$ alkyl-$NR^5SO_2R^6$, $-C_{1-6}$ alkyl-$SO_2NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-C_{1-6}$ alkyl-NR^5R^6, $-C_{3-8}$ cycloalkyl-NR^5R^6, $-CONR^5R^6$, $-NR^5COR^6$, $-C_{1-6}$ alkyl-NR^5COR^6, $-C_{1-6}$ alkyl-$CONR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, $-OCONR^5R^6$, $-NR^5CO_2R^6$, $-NR^7CONR^5R^6$ or $-SO_2NR^5R^6$ (wherein R^5, R^6 and R^7 independently represent hydrogen, C_{1-6} alkyl, $-C_{3-8}$ cycloalkyl, $-C_{1-6}$ alkyl-C_{3-8} cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl or wherein $-NR^5R^6$ may represent a nitrogen containing heterocyclyl group); and

wherein R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, amino, nitro, =O, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy or haloC_{1-6} alkyl.

In a more particular embodiment of this aspect, R^1 represents $-C_{3-7}$ cycloalkyl, wherein the cycloalkyl group may be optionally substituted by C_{1-3} alkyl. Most particularly, R^1 represents unsubstituted $-C_{3-7}$ cycloalkyl.

The term 'C_{x-y} alkyl' as used herein as a group or a part of the group refers to a linear or branched saturated hydrocarbon group containing from x to y carbon atoms. Examples of C_{1-6}alkyl groups include methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl or hexyl and the like.

The term 'C_{x-y} alkoxy' as used herein refers to an $-O-C_{x-y}$ alkyl group wherein C_{x-y} alkyl is as defined herein. Examples of C_{1-6} alkoxy groups include methoxy, ethoxy, propoxy, butoxy, pentoxy or hexoxy and the like.

The term 'C_{x-y} cycloalkyl' as used herein refers to a saturated monocyclic hydrocarbon ring of x to y carbon atoms. Examples of C_{3-8} cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl or cyclooctyl and the like.

The term 'halogen' as used herein refers to a fluorine, chlorine, bromine or iodine atom.

The term 'haloC_{x-y} alkyl' as used herein refers to a C_{x-y} alkyl group as defined herein wherein at least one hydrogen atom is replaced with halogen. Examples of haloC_{1-6} alkyl groups include fluoroethyl, trifluoromethyl or trifluoroethyl and the like.

The term 'aryl' as used herein refers to a C_{6-12} monocyclic or bicyclic hydrocarbon ring wherein at least one ring is aromatic. Examples of such groups include phenyl, naphthyl or tetrahydronaphthalenyl and the like.

The term 'heteroaryl' as used herein refers to a 5-6 membered monocyclic aromatic or a fused 8-10 membered bicyclic aromatic ring, which monocyclic or bicyclic ring contains 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur. Examples of such monocyclic aromatic rings include thienyl, furyl, furazanyl, pyrrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, thiazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, thiadiazolyl, pyranyl, pyrazolyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridyl, triazinyl, tetrazinyl and the like. Examples of such fused aromatic rings include quinolinyl, isoquinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, pteridinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, naphthyridinyl, indolyl, isoindolyl, azaindolyl, indolizinyl, indazolyl, purinyl, pyrrolopyridinyl, furopyridinyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothienyl, benzoimidazolyl, benzoxazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl and the like.

The term 'heterocyclyl' refers to a 4-7 membered monocyclic ring or a bridged or fused 8-12 membered bicyclic ring which may be saturated or partially unsaturated, which monocyclic or bicyclic ring contains 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulphur. Examples of such monocyclic rings include pyrrolidinyl, azetidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, oxiranyl, oxetanyl, dioxolanyl, dioxanyl, oxathiolanyl, oxathianyl, dithianyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, diazepanyl, azepanyl and the like. Examples of such bicyclic rings include indolinyl, isoindolinyl, benzoxazinyl, benzopyranyl, quinuclidinyl, 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine, tetrahydroisoquinolinyl and the like.

The term 'nitrogen containing heterocyclyl' refers to a monocyclic or bicyclic heterocyclyl ring as defined above which heterocyclyl ring contains at least one nitrogen atom.

In one embodiment, R^1 represents:

-C_{3-7} cycloalkyl (e.g. cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl) optionally substituted by C_{1-3} alkyl;

-C_{1-3} alkyl-C_{3-8} cycloalkyl (e.g. $-CH_2$-cyclopropyl or $-CH_2$-cyclohexyl), wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by C_{1-3} alkyl; or

-C_{2-6} alkyl (e.g. ethyl, methylpropyl or methylethyl).

In a more particular embodiment, R^1 represents:

-C_{3-7} cycloalkyl (e.g. cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl) optionally substituted by C_{1-3} alkyl; or

-C_{1-3} alkyl-C_{3-8} cycloalkyl (e.g. –CH2-cyclopropyl or $-CH_2$-cyclohexyl), wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by C_{1-3} alkyl.

In an even more particular aspect, R^1 represents -C_{3-7} cycloalkyl (e.g. cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl) optionally substituted by one or more C_{1-3} alkyl groups, particularly unsubstituted -C_{3-7} cycloalkyl (e.g. cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl).

Most particularly, R^1 represents unsubstituted cyclobutyl.

In another embodiment, X represents:
aryl (e.g. phenyl);
heteroaryl (e.g. pyridinyl, pyrimidinyl or pyrazinyl); or
heterocyclyl (e.g. piperidinyl, pyrrolidinyl, (1H)-pyrimidinyl or benzoxazinyl).

More particularly, X represents:
aryl (e.g. phenyl);
heteroaryl (e.g. pyridin-3-yl, pyridin-2-yl, pyrimidin-5-yl or pyrazin-2-yl); or
heterocyclyl (e.g. piperidin-4-yl, pyrrolidin-3-yl or 1,4-benzoxazin-7-yl).

Even more particularly, X represents aryl (e.g. phenyl) or heterocyclyl (e.g. piperidin-4-yl or pyrrolidin-3-yl).

Most particularly, X represents heterocyclyl (e.g. piperidin-4-yl or pyrrolidin-3-yl), particularly, piperidin-4-yl.

In one embodiment, X may optionally be substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy or haloC_{1-6} alkyl.

More particularly, X is unsubstituted.

In certain embodiments in which X represents piperidin-4-yl or pyrrolidin-3-yl, this is linked to R^2 through the nitrogen atom.

In a further embodiment, R^2 represents hydrogen, halogen, cyano, =O, -Y-H, –Y-C_{1-6}alkyl, Y-aryl, -Y-heterocyclyl , -Y-heteroaryl or -NR^8R^9 wherein R^8 and R^9 are independently selected from the group consisting of hydrogen and methyl.

In one embodiment of this embodiment, Y is a bond, O, CO, CO_2 or $CONR^3$, where R^3 represents hydrogen. More particularly, Y is a bond or CO.

In one aspect, the alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, cyano, =O, R^5, COR^5, CO_2R^5, and –$CONR^5R^6$ (wherein R^5 and R^6 independently represent hydrogen, -

C_{1-6}alkyl or heterocyclyl (e.g. imidazolidin-1-yl), and wherein R^5 and R^6 may optionally be further substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) selected from the group consisting of halogen or $-C_{1-6}$alkyl). More particularly, R^5 and R^6 independently represent hydrogen or $-C_{1-6}$alkyl, wherein R^5 and R^6 may optionally be further substituted by one or more halogen atoms.

Even more particularly, the alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of:

halogen (e.g. bromo or chloro);
cyano;
=O;
$-R^5$ such as C_{1-6}alkyl (e.g. Me) or haloC_{1-6}alkyl (e.g. $-CF_3$);
$-CO_2R^5$ (e.g. $-CO_2H$).
$-CONR^5R^6$ (e.g. $-CONH_2$, -CON(H)(Me), -CON(Me)(Me)).

Most particularly, the alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of:

cyano;
=O;
$-R^5$ such as C_{1-6}alkyl (e.g. Me) or haloC_{1-6}alkyl (e.g. $-CF_3$); or
$-CONR^5R^6$ (e.g. $-CONH_2$ or -CON(Me)(Me)).

In a more particular embodiment, R^2 represents

-hydrogen;
-halogen (e.g. Br);
cyano;
=O;
-Y-H (e.g. $-CO_2H$ or $-CONH_2$)
-Y-C_{1-6}alkyl (e.g. methyl, -O-methyl, $-CO_2$-methyl, $-CO_2$-t-butyl, -CONH-methyl, -CONH-ethyl or –CONH-(1-methylethyl)) optionally substituted with one or more halogen (e.g. fluorine) atoms (i.e. $-CF_3$);
-Y-aryl (e.g. phenyl, –CO-phenyl or –CONH-phenyl) optionally substituted with one or more C_{1-6} alkyl (e.g. methyl), cyano or halogen (e.g. chloro) groups;
-Y-heterocyclyl (e.g. pyrrolidinyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, -CO-pyrrolidinyl, -CO-isothiazolidinyl or –CO-morpholinyl) optionally substituted with one or more substituents selected from C_{1-6} alkyl (e.g. methyl) and =O;
-Y-heteroaryl (e.g. -thiadiazolyl, -pyridinyl, oxadiazolyl, -CO-thiadiazolyl, -CO-pyridinyl, -CO-pyrazinyl, -CO-isoxazolyl, -CO-pyrazolyl, -CO-pyrimidinyl, -CO-pyridazinyl, -CO-imidazolyl or –CO-pyrrolyl) optionally substituted with one or

more substituents selected from cyano, C_{1-6}alkyl (e.g. Me), haloC_{1-6}alkyl (e.g. -CF_3), -COR^5 (e.g -CO-imidazolidinyl) -CO_2R^5 (e.g. -CO_2H) or -$CONR^5R^6$ (e.g. -$CONH_2$ and -CON(Me)(Me)); or
-NR^8R^9 wherein R^8 and R^9 are independently selected from the group consisting of hydrogen and methyl.

Even more particularly, R^2 represents:
-Y-heterocyclyl (e.g. pyrrolidin-1-yl, imidazolidin-1-yl, oxazolidin-3-yl, piperidin-1-yl, morpholin-4-yl, -CO-pyrrolidin-1-yl, -CO-isothiazolidin-2-yl or –CO-morpholin-4-yl) optionally substituted with one or more substituents selected from C_{1-6} alkyl (e.g. methyl) and =O (1-pyrrolidin-2-one or 1-imidazolidin-2-one); or
-Y-heteroaryl (e.g. 1,2,3-thiadiazol-4-yl, -pyridin-3-yl, -pyridin-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, -CO-1,2,3-thiadiazol-4-yl, -CO-pyridin-3-yl, -CO-pyridin-2-yl, -CO-pyridin-4-yl, -CO-pyrazin-2-yl, -CO-isoxazol-3-yl, –CO-isoxazol-5-yl, -CO-pyrazol-3-yl, -CO-pyrimidin-4-yl, -CO-pyrimidin-5-yl, -CO-pyridazin-3-yl, -CO-imidazol-5-yl, -CO-imidazol-4-yl or –CO-pyrrol-2-yl) optionally substituted with one or more substituents selected from cyano, C_{1-6}alkyl (e.g. Me), haloC_{1-6}alkyl (e.g. -CF_3), -COR^5 (e.g -CO-imidazolidinyl) -CO_2R^5 (e.g. -CO_2H) or -$CONR^5R^6$ (e.g. -$CONH_2$ and -CON(Me)(Me)).

In certain embodiments where R^2 represents 1,2,3-thiadiazol-4-yl or -CO-1,2,3-thiadiazol-4-yl, the heteroaryl group is unsubstituted.

In one embodiment where R^2 represents –pyridin-3-yl, it may optionally be substituted on the heteroaryl by one or more substituents selected from haloC_{1-6}alkyl (e.g. -CF_3), -C_{1-6}alkyl (e.g. methyl), -COR^5 (e.g -CO-imidazolidinyl), -CO_2R^5 (e.g. -CO_2H), -$CONR^5R^6$ (e.g. -$CONH_2$, -CONH(Me) and -CON(Me)(Me)) or cyano.

In one embodiment where R^2 represents –pyridin-2-yl, it may optionally be substituted on the heteroaryl by one or more C_{1-6}alkyl (e.g. methyl) groups.

In one embodiment where R^2 represents 1,2,4-oxadiazol-5-yl, it may optionally be substituted on the heteroaryl by one or more C_{1-6}alkyl (e.g. methyl) groups.

In one embodiment where R^2 represents –CO-pyridin-3-yl, it may optionally be substituted on the heteroaryl by one or more substituents selected from haloC_{1-6}alkyl (e.g. -CF_3), C_{1-6}alkyl (e.g. methyl) or cyano.

In one embodiment where R^2 represents –CO-pyridin-2-yl, it may optionally be substituted on the heteroaryl by one or more C_{1-6}alkyl (e.g. methyl) groups.

In one embodiment where R^2 represents –CO-pyridin-4-yl, the heteroaryl group is unsubstituted.

In one embodiment where R^2 represents –CO-pyrazin-2-yl, it may optionally be substituted on the heteroaryl by one or more C_{1-6}alkyl (e.g. methyl) groups.

In one embodiment where R^2 represents –CO-isoxazol-3-yl, it may optionally be substituted on the heteroaryl by one or more C_{1-6}alkyl (e.g. methyl) groups.

In one embodiment where R^2 represents –CO-isoxazol-5-yl, it may optionally be substituted on the heteroaryl by one or more C_{1-6}alkyl (e.g. methyl) groups.

In one embodiment where R^2 represents –CO-pyrazol-3-yl, it may optionally be substituted on the heteroaryl by one or more C_{1-6}alkyl (e.g. methyl) groups.

In one embodiment where R^2 represents –CO-pyrimidin-4-yl, it may optionally be substituted on the heteroaryl by one or more C_{1-6}alkyl (e.g. methyl) groups.

In one embodiment where R^2 represents –CO-pyrimidin-5-yl, it may optionally be substituted on the heteroaryl by one or more C_{1-6}alkyl (e.g. methyl) groups.

In one embodiment where R^2 represents –CO-pyridazin-3-yl, it may optionally be substituted on the heteroaryl by one or more C_{1-6}alkyl (e.g. methyl) groups.

In one embodiment where R^2 represents –CO-imidazol-5-yl, it may optionally be substituted on the heteroaryl by one or more C_{1-6}alkyl (e.g. methyl) groups.

In one embodiment where R^2 represents –CO-imidazol-4-yl, it may optionally be substituted on the heteroaryl by one or more C_{1-6}alkyl (e.g. methyl) groups.

In one embodiment where R^2 represents –CO-pyrrol-2-yl, it may optionally be substituted on the heteroaryl by one or more C_{1-6}alkyl (e.g. methyl) groups.

In one aspect, the invention provides compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, wherein:
R^1 represents $-C_{2-6}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkyl-C_{3-8} cycloalkyl or $-C_{3-7}$ cycloalkyl, wherein the cycloalkyl groups may be optionally substituted by C_{1-3} alkyl;
X represents aryl, heteroaryl or heterocyclyl;
R^2 represents hydrogen, halogen, cyano, =O, -Y-H, –Y-C_{1-6}alkyl, Y-aryl, -Y-heterocyclyl, -Y-heteroaryl or $-NR^8R^9$ wherein R^8 and R^9 are independently selected from the group consisting of hydrogen and methyl;
Y represents a bond, O, CO, CO_2 or $CONR^3$, where R^3 represents hydrogen;

wherein said aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of X may optionally be substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and haloC_{1-6} alkyl;

wherein said alkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of cyano, halogen, =O, R^5, COR^5, CO_2R^5, and $-CONR^5R^6$(wherein R^5 and R^6 independently represent hydrogen, -C_{1-6}alkyl or heterocyclyl, and wherein R^5 and R^6 may optionally be further substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) selected from the group consisting of halogen or $-C_{1-6}$alkyl);

provided that where R^1 represents -C_{2-6} alkyl or -C_{1-3} alkyl-C_{3-8} cycloalkyl, the alkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may not be substituted with -CO_2R^5 and

provided that the aryl and heteroaryl groups of X and R^2 may only be substituted by =O if the substituted group is aromatic.

In one aspect, the invention provides compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, wherein:

R^1 represents $-C_{2-6}$ alkyl, -C_{1-3} alkyl-C_{3-8} cycloalkyl or -C_{3-7} cycloalkyl, wherein the cycloalkyl groups may be optionally substituted by C_{1-3} alkyl;

X represents aryl, heteroaryl or heterocyclyl;

R^2 represents hydrogen, halogen –Y-C_{1-6}alkyl, Y-aryl, -Y-heterocyclyl, -Y-heteroaryl.

Y represents a bond, CO or CO_2;

wherein said aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of X may optionally be substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy and haloC_{1-6} alkyl;

wherein said alkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of cyano, =O, R^5, COR^5, CO_2R^5, and $-CONR^5R^6$ (wherein R^5 and R^6 independently represent hydrogen, -C_{1-6}alkyl or heterocyclyl, and wherein R^5 and R^6 may optionally be further substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) selected from the group consisting of halogen or $-C_{1-6}$alkyl);

provided that where R^1 represents -C_{2-6} alkyl or -C_{1-3} alkyl-C_{3-8} cycloalkyl, the alkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may not be substituted with -CO_2R^5 and

provided that the aryl and heteroaryl groups of R^2 may only be substituted by =O if the substituted group is aromatic.

In a more particular aspect, the invention provides compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts or solvate thereof, wherein:

R^1 represents -C_{1-3} alkyl-C_{3-8} cycloalkyl or -C_{3-7} cycloalkyl;

X represents aryl, heteroaryl or heterocyclyl;
R^2 represents hydrogen, halogen –Y-C_{1-6}alkyl, Y-aryl, -Y-heterocyclyl, -Y-heteroaryl.
Y represents a bond or CO;
wherein said alkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of cyano, =O, R^5, -COR^5, -CO_2R^5, and –$CONR^5R^6$ (wherein R^5 and R^6 independently represent hydrogen or -C_{1-6}alkyl, and wherein R^5 and R^6 may optionally be further substituted by one or more (e.g. 1, 2 or 3) halogen atoms);
provided that where R^1 represents -C_{1-3} alkyl-C_{3-8} cycloalkyl, the alkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may not be substituted with -CO_2R^5 and provided that the aryl and heteroaryl groups of R^2 may only be substituted by =O if the substituted group is aromatic.

In a most particular aspect, the invention provides compounds of formula (I) or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, wherein:
R^1 represents -C_{1-3} alkyl-C_{3-8} cycloalkyl or -C_{3-7} cycloalkyl;
X represents aryl, heteroaryl or heterocyclyl;
R^2 represents hydrogen, halogen –Y-C_{1-6}alkyl, Y-aryl, -Y-heterocyclyl, -Y-heteroaryl.
Y represents a bond or CO;
wherein said alkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of cyano, =O, R^5, -COR^5 and –$CONR^5R^6$ (wherein R^5 and R^6 independently represent hydrogen or -C_{1-6}alkyl, and wherein R^5 and R^6 may optionally be further substituted by one or more (e.g. 1, 2 or 3) halogen atoms) provided that the aryl and heteroaryl groups of R^2 may only be substituted by =O if the substituted group is aromatic.

Compounds according to the invention include the compounds of examples E1 to E116 as shown below, or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

In a more particular aspect, compounds according to the invention include:

1-[4-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone;

6-cyclobutyl-2-{1-[(6-methyl-2-pyridinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine;

6-cyclobutyl-2-{1-[(5-methyl-3-pyridinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine;

5-[4-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]-2-pyridinecarbonitrile;

5-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]-*N*,*N*-dimethyl-2-pyridinecarboxamide;

1-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-3-methyl-2-imidazolidinone;
1-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-2-imidazolidinone;
(+)-5-[3-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-pyrrolidinyl]-2-pyridinecarbonitrile;
(±)-6-Cyclobutyl-2-[1-(6-methyl-3-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine;
or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof.

Because of their potential use in medicine, the salts of the compounds of formula (I) are preferably pharmaceutically acceptable.

A pharmaceutically acceptable acid addition salt can be formed by reaction of a compound of formula (I) with a suitable inorganic or organic acid (such as hydrobromic, hydrochloric, sulfuric, nitric, phosphoric, succinic, maleic, formic, acetic, propionic, fumaric, citric, tartaric, lactic, benzoic, salicylic, glutamaic, aspartic, p-toluenesulfonic, benzenesulfonic, methanesulfonic, ethanesulfonic, naphthalenesulfonic such as 2-naphthalenesulfonic, or hexanoic acid), optionally in a suitable solvent such as an organic solvent, to give the salt which is usually isolated for example by crystallisation and filtration or by evaporation. A pharmaceutically acceptable acid addition salt of a compound of formula (I) can comprise or be for example a hydrobromide, hydrochloride, sulfate, nitrate, phosphate, succinate, maleate, formate, acetate, propionate, fumarate, citrate, tartrate, lactate, benzoate, salicylate, glutamate, aspartate, p-toluenesulfonate, benzenesulfonate, methanesulfonate, ethanesulfonate, naphthalenesulfonate (e.g. 2-naphthalenesulfonate) or hexanoate salt.

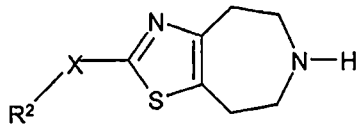
Free base compounds may be converted into the corresponding hydrochloride salts by treatment in methanol with a solution of hydrogen chloride in diethyl ether followed by evaporation of solvents.

The invention includes within its scope all possible stoichiometric and non-stoichiometric forms of the salts of the compounds of formula (I) including hydrates and solvates.

Certain compounds of formula (I) are capable of existing in stereoisomeric forms. It will be understood that the invention encompasses all geometric and optical isomers of these compounds and the mixtures thereof including racemates. Tautomers also form an aspect of the invention.

The present invention also provides a process for the preparation of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, which process comprises:

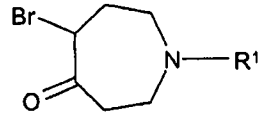
(a) reacting a compound of formula (II)



(II)

wherein X and R^2 are as defined above, with a compound of formula $R^{1'}$=O, wherein $R^{1'}$ is $=C_{2-6}$ alkyl , $=C_{1-3}$ alkyl-C_{3-8} cycloalkyl or $=C_{3-7}$ cycloalkyl, wherein the cycloalkyl groups may be optionally substituted by C_{1-3} alkyl; or

(b) reacting a compound of formula (III)



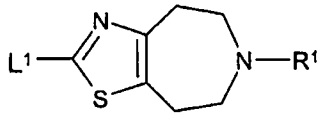
(III)

wherein R^1 is as defined above with a compound of formula R^2X-C(=S)NH_2 wherein R^2 and X are as defined above; or

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

(d) interconversion from one compound of formula (I) to another;

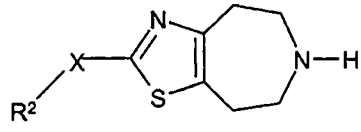
(e) reacting a compound of formula (X)



(X)

wherein R^1 is as defined above and L^1 represents a leaving group such as a halogen (e.g. iodine), with an organometallic compound of formula (XI), R^2-X-L^2, wherein R^2 and X are as defined above and wherein L^2 is a leaving group (e.g. trimethylstannanyl); or

(f) reacting a compound of formula (II)



(II)

wherein X and R^2 are as defined above, with a compound of formula R^1-L^3, wherein R^1 is as defined above, and wherein L^3 is a leaving group such as a halogen (e.g iodine). Process (a) typically comprises the use of reductive conditions (such as treatment with a borohydride e.g. sodium triacetoxyborohydride), optionally in the presence of an acid,

such as acetic acid, in an appropriate solvent such as dichloromethane at a suitable temperature such as room temperature.

Processes (b) may typically be performed in a suitable solvent, such as ethanol or propanol, at an appropriate temperature, for example under reflux.

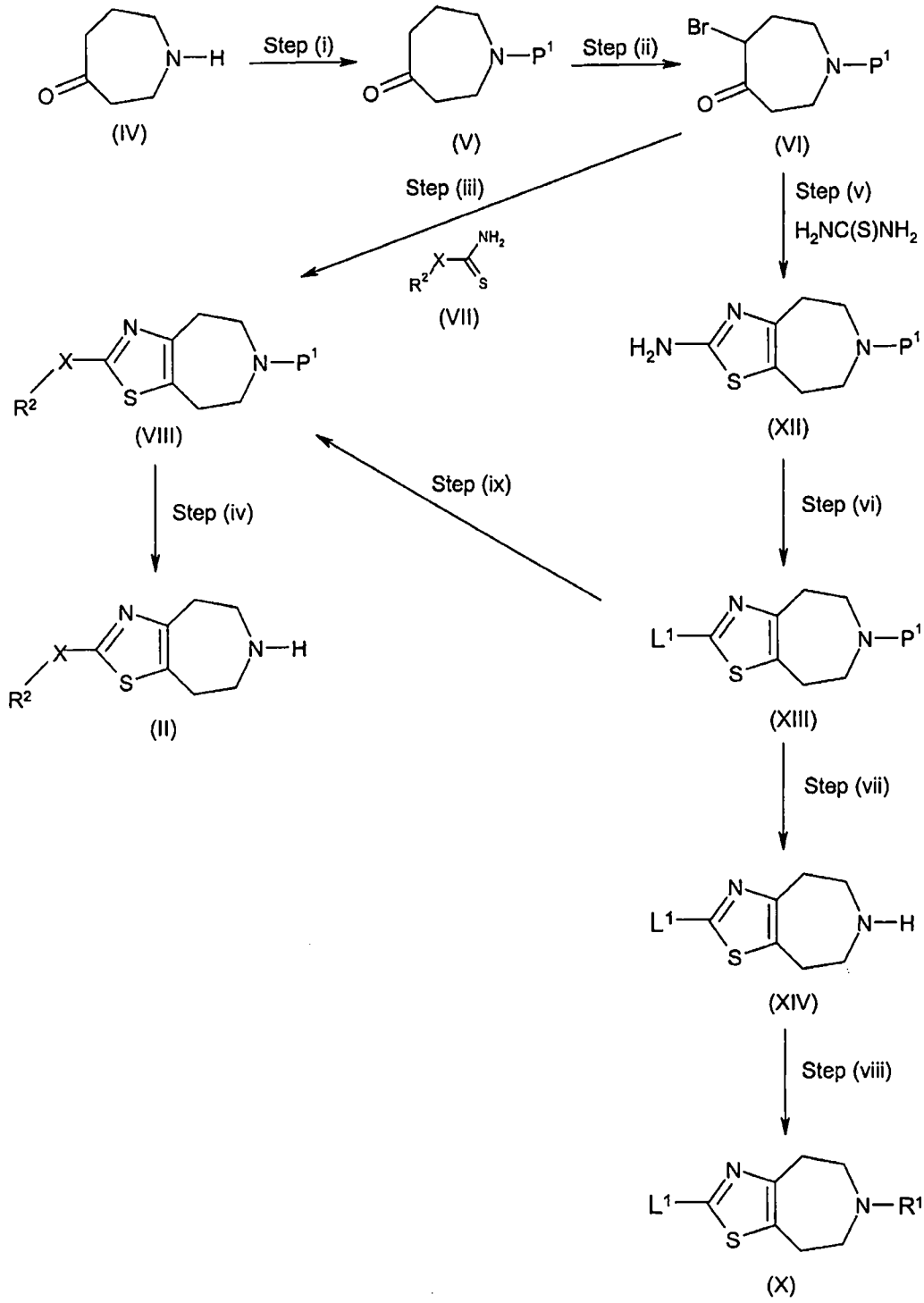
In process (c), examples of protecting groups and the means for their removal can be found in T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991). Suitable amine protecting groups include sulphonyl (e.g. tosyl), acyl (e.g. acetyl, 2',2',2'-trichloroethoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl or t-butoxycarbonyl) and arylalkyl (e.g. benzyl), which may be removed by hydrolysis (e.g. using an acid such as hydrochloric acid in dioxan or trifluoroacetic acid in dichloromethane) or reductively (e.g. hydrogenolysis of a benzyl group or reductive removal of a 2',2',2'-trichloroethoxycarbonyl group using zinc in acetic acid) as appropriate. Other suitable amine protecting groups include trifluoroacetyl (-$COCF_3$) which may be removed by base catalysed hydrolysis or a solid phase resin bound benzyl group, such as a Merrifield resin bound 2,6-dimethoxybenzyl group (Ellman linker), which may be removed by acid catalysed hydrolysis, for example with trifluoroacetic acid.

Process (d) may be performed using conventional interconversion procedures such as epimerisation, oxidation, reduction, alkylation, decarboxylation, nucleophilic or electrophilic aromatic substitution, activation of an amine via nucleophilic substitution, ester hydrolysis, hydrolysis of a cyano group, amide bond formation or transition metal mediated coupling reactions. Examples of transition metal mediated coupling reactions useful as interconversion procedures include the following: Palladium catalysed coupling reactions between organic electrophiles, such as aryl halides, and organometallic reagents, for example boronic acids (Suzuki cross-coupling reactions); Palladium catalysed amination and amidation reactions between organic electrophiles, such as aryl halides, and nucleophiles, such as amines and amides; Copper catalysed amidation reactions between organic electrophiles (such as aryl halides) and nucleophiles such as amides; and Copper mediated coupling reactions between phenols and boronic acids.

Process (e) typically requires palladium catalysis (e.g. bis(triphenylphosphine) palladium (II) chloride optionally in the presence of a base (e.g. sodium carbonate) in a suitable solvent such as dioxane, at a suitable temperature, such as reflux.

Process (f) typically takes place in the presence of a base (e.g. potassium carbonate) in a suitable solvent (e.g. ethanol) at a suitable temperature, such as reflux).

Compounds of formula (II) and (X) may be prepared in accordance with the following scheme



wherein R^1, R^2, X and L^1 are defined above and P^1 represents a suitable protecting group such as trifluoroacetate.

Step (i) typically comprises a suitable amine protection reaction. Suitable protecting groups are described above for process (c). Where P^1 represents trifluoroacetate, step

(i) typically comprises reaction with trifluoroacetic anhydride in the presence of a base such as triethylamine in a suitable solvent such as dichloromethane at a suitable temperature, such as between -5°C and room temperature.

Step (ii) is a bromination reaction and may be performed using bromine in a suitable solvent such as acetic acid, at a suitable temperature, for example, room temperature or with heating at 60°C.

Step (iii) is a cyclisation reaction and may be preformed in a suitable solvent such as ethanol or propanol, at a suitable temperature, for example, under reflux.

Step (iv) comprises deprotection reaction and can be performed according to process (c). Where P^1 represents trifluoroacetate, step (iv) typically comprises treatment with a base such as potassium carbonate in a suitable solvent such as methanol at a suitable temperature, such as room temperature.

Step (v) is a cyclisation reaction with thiourea and may be preformed in a suitable solvent such as ethanol or propanol, at a suitable temperature, for example, under reflux.

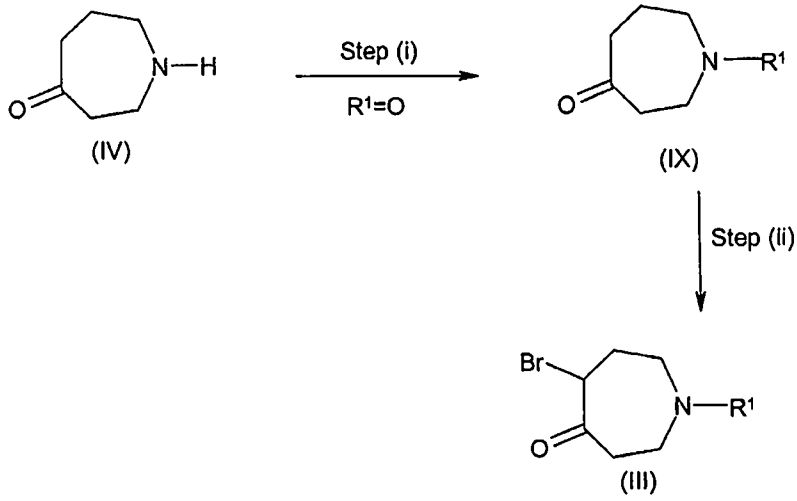
When L^1 represents iodine, step (vi) typically involves reaction with sodium nitrite and potassium iodide in the presence of acid (e.g sulphuric acid) in a suitable solvent such as water, at a suitable temperature such as 10°C.

Step (vii) comprises deprotection reaction and can be performed according to process (c). Where P^1 represents trifluoroacetate, step (vii) typically comprises treatment with a base such as potassium carbonate in a suitable solvent such as methanol at a suitable temperature, such as room temperature.

Step (viii) may be performed under reducing conditions in an analogous manner to that described for process (a) above.

As indicated above (see step ix), compounds of formula (VIII) may be prepared from compounds of formula (XIII) using a coupling reaction as described in process (e).

Compounds of formula (III) may be prepared in accordance with the following scheme:



(IV) (IX) (III)

wherein R^1 is as defined above.

Step (i) may be performed under reducing conditions in an analogous manner to that described for process (a) above.

Step (ii) is a bromination reaction and may be performed in an analogous manner to step (ii) above.

The compound of formula (IV) may be prepared according to J. Heterocycl. Chem, 1992, 29, 4, 779-786.

Compounds of formula (VII) are either commercially available or readily prepared using established literature methods, for example, conditions described in Synthesis, 1992, 1219.

Compounds of formula (XI) may be prepared by reaction of a compound of formula R^2-X-L^3, wherein L^3 is a leaving group such as a halogen (e.g. bromine or iodine) with an appropriate tin compound in the presence of a palladium catalyst (e.g. tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0)) in a suitable solvent such as toluene at a suitable temperature such as reflux.

Compounds of formula (I) and their pharmaceutically acceptable salts have affinity for and are antagonists and/or inverse agonists of the histamine H3 receptor and are believed to be of potential use in the treatment of neurological diseases including Alzheimer's disease, dementia (including Lewy body dementia and vascular dementia), age-related memory dysfunction, mild cognitive impairment, cognitive deficit, epilepsy, pain of neuropathic origin including neuralgias, neuritis and back pain, and inflammatory pain including osteoarthritis, rheumatoid arthritis, acute inflammatory pain and back pain, migraine, Parkinson's disease, multiple sclerosis, stroke and sleep disorders (including

narcolepsy and sleep deficits associated with Parkinson's disease); psychiatric disorders including schizophrenia (particularly cognitive deficit of schizophrenia), attention deficit hypereactivity disorder, depression, anxiety and addiction; and other diseases including obesity and gastro-intestinal disorders.

It will also be appreciated that compounds of formula (I) are expected to be selective for the histamine H3 receptor over other histamine receptor subtypes, such as the histamine H1 receptor. Generally, compounds of the invention may be at least 10 fold selective for H3 over H1, such as at least 100 fold selective.

Thus the invention also provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, for use as a therapeutic substance in the treatment or prophylaxis of the above disorders, in particular cognitive impairments in diseases such as Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders.

The invention further provides a method of treatment or prophylaxis of the above disorders, in mammals including humans, which comprises administering to the sufferer a therapeutically effective amount of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

In another aspect, the invention provides the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof in the manufacture of a medicament for use in the treatment of the above disorders.

When used in therapy, the compounds of formula (I) are usually formulated in a standard pharmaceutical composition. Such compositions can be prepared using standard procedures.

Thus, the present invention further provides a pharmaceutical composition for use in the treatment of the above disorders which comprises the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

The present invention further provides a pharmaceutical composition which comprises the compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

Compounds of formula (I) may be used in combination with other therapeutic agents, for example medicaments claimed to be useful as either disease modifying or symptomatic treatments of Alzheimer's disease. Suitable examples of such other therapeutic agents may be agents known to modify cholinergic transmission such as 5-HT_6 antagonists, M1 muscarinic agonists, M2 muscarinic antagonists or acetylcholinesterase inhibitors. When

the compounds are used in combination with other therapeutic agents, the compounds may be administered either sequentially or simultaneously by any convenient route.

The invention thus provides, in a further aspect, a combination comprising a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof together with a further therapeutic agent or agents.

The combinations referred to above may conveniently be presented for use in the form of a pharmaceutical formulation and thus pharmaceutical formulations comprising a combination as defined above together with a pharmaceutically acceptable carrier or excipient comprise a further aspect of the invention. The individual components of such combinations may be administered either sequentially or simultaneously in separate or combined pharmaceutical formulations.

When a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable derivative thereof is used in combination with a second therapeutic agent active against the same disease state the dose of each compound may differ from that when the compound is used alone. Appropriate doses will be readily appreciated by those skilled in the art.

A pharmaceutical composition of the invention, which may be prepared by admixture, suitably at ambient temperature and atmospheric pressure, is usually adapted for oral, parenteral or rectal administration and, as such, may be in the form of tablets, capsules, oral liquid preparations, powders, granules, lozenges, reconstitutable powders, injectable or infusible solutions or suspensions or suppositories. Orally administrable compositions are generally preferred.

Tablets and capsules for oral administration may be in unit dose form, and may contain conventional excipients, such as binding agents, fillers, tabletting lubricants, disintegrants and acceptable wetting agents. The tablets may be coated according to methods well known in normal pharmaceutical practice.

Oral liquid preparations may be in the form of, for example, aqueous or oily suspension, solutions, emulsions, syrups or elixirs, or may be in the form of a dry product for reconstitution with water or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents, emulsifying agents, non-aqueous vehicles (which may include edible oils), preservatives, and, if desired, conventional flavourings or colorants.

For parenteral administration, fluid unit dosage forms are prepared utilising a compound of the invention or pharmaceutically acceptable salt thereof and a sterile vehicle. The compound, depending on the vehicle and concentration used, can be either suspended or dissolved in the vehicle. In preparing solutions, the compound can be dissolved for

injection and filter sterilised before filling into a suitable vial or ampoule and sealing. Advantageously, adjuvants such as a local anaesthetic, preservatives and buffering agents are dissolved in the vehicle. To enhance the stability, the composition can be frozen after filling into the vial and the water removed under vacuum. Parenteral suspensions are prepared in substantially the same manner, except that the compound is suspended in the vehicle instead of being dissolved, and sterilisation cannot be accomplished by filtration. The compound can be sterilised by exposure to ethylene oxide before suspension in a sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the compound.

The composition may contain from 0.1% to 99% by weight, preferably from 10 to 60% by weight, of the active material, depending on the method of administration. The dose of the compound used in the treatment of the aforementioned disorders will vary in the usual way with the seriousness of the disorders, the weight of the sufferer, and other similar factors. However, as a general guide suitable unit doses may be 0.05 to 1000 mg, more suitably 0.1 to 200 mg and even more suitably 1.0 to 200 mg, and such unit doses may be administered more than once a day, for example two or three a day. Such therapy may extend for a number of weeks or months.

The following Descriptions and Examples illustrate the preparation of compounds of the invention. Where indicated, Mass Directed Auto-Purification or MDAP was carried out using a Supelco LCABZ++ column (20mm x 100mm). The stationary phase particle size is 5 µm. The solvent systems used comprised solvent A (water + 0.1% formic acid) and solvent B (acetonitrile:water 95:5 + 0.05% formic acid). Compounds were eluted with gradients of solvent B in solvent A.

Description 1

1-Cyclobutylhexahydro-4*H*-azepin-4-one (D1)

Method A

To a suspension of the hydrochloride salt of hexahydro-4*H*-azepin-4-one (3 g, 20.1 mmol) (may be prepared as described in J. Heterocycl. Chem, 1992, 29, 4, 779-786) in dichloromethane (75 ml) was added cyclobutanone (15 ml, 201 mmol), followed by triethylamine (2.80 ml, 20.1 mmol). The resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 18 hours. After this time sodium triacetoxyborohydride (6.38 g, 30.2 mmol) was added and stirring continued for a further three hours. The reaction was quenched using 1N NaOH solution (200 ml) and the mixture extracted with dichloromethane (3 x 150 ml). The combined extracts were dried over magnesium sulfate, concentrated and purified on silica gel eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol solution and dichloromethane over a gradient (0-4% 2M ammonia/methanol) to give the title compound; (3.06 g); ^{1}H NMR($CDCl_3$) 2.94-2.86 (1H, m), 2.63-2.51 (8H, m), 2.09-2.02 (2H, m), 1.88-1.78 (4H, m), 1.72-1.56 (2H, m).

Method B

The hydrochloride salt of hexahydro-4*H*-azepin-4-one (3 g, 20.1mmol) (may be prepared as described in J. Heterocycl. Chem, 1992, 29, 4, 779-786) was suspended in dichloromethane (40ml), treated with triethylamine (2.80ml, 20.1mmol) and cyclobutanone (15ml, 201mmol). The resulting mixture was allowed to stir at room temperature under argon for 18 hours. The mixture was cooled in an ice bath and sodium triacetoxyborohydride (6.39g, 30.2mmol) was added portionwise and the mixture stirred for 5 minutes. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 hours. The mixture was cooled in an ice bath and the reaction was quenched by portionwise addition of 2N NaOH solution (50ml). The mixture was allowed to warm to room temperature and extracted with dichloromethane (x 3). The combined extracts were dried over magnesium sulfate, evaporated and purified on silica gel eluting with dichloromethane followed by a mixture of 2M ammonia/methanol solution and dichloromethane (2:98) to give the title compound (D1); ^{1}H NMR($CDCl_3$) 2.94-2.86 (1H, m), 2.63-2.51 (8H, m), 2.09-2.02 (2H, m), 1.88-1.78 (4H, m), 1.72-1.56 (2H, m).

Description 2

5-Bromo-1-cyclobutylhexahydro-4*H*-azepin-4-one (D2)

A mixture of 1-cyclobutylhexahydro-4*H*-azepin-4-one (may be prepared as described in Description 1) (0.2g, 1.2mmol) and bromine (0.061ml, 1.2mmol) in acetic acid was stirred at room temperature for 8 hours. The mixture was reduced in vacuo and the crude product (D2) may be used directly without further purification.

Description 3

1-(Trifluoroacetyl)hexahydro-4*H*-azepin-4-one (D3)

Trifluoroacetic anhydride was added dropwise to a suspension of the hydrochloride salt of hexahydro-4*H*-azepin-4-one (20g, 0.134mol) (may be prepared as described in J. Heterocycl. Chem, 1992, 29, 4, 779-786) and triethylamine (18.6ml, 0.268mol) in dichloromethane (75 ml) cooled in ice/methanol at such a rate to keep the internal temperature below -5°C. After complete addition the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The mixture was washed with water (2x100ml), saturated sodium bicarbonate solution (2x100ml), brine (2x100ml) and citric acid (100ml), dried over sodium sulphate and evaporated to afford the title compound (D3); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 3.86-3.74 (4H, m), 2.76-2.69 (4H, m), 1.96-1.88 (2H,m).

Description 4

6-(Trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amine (D4)

A solution of bromine (5.2ml, 0.102mol) in acetic acid (120ml) was added slowly to a solution of 1-(trifluoroacetyl)hexahydro-4*H*-azepin-4-one (may be prepared as described in Description 3) (21.37g, 0.102mol) in acetic acid (120ml) at such a rate as to have decolourised the solution before the next addition. On completion of addition the mixture was evaporated to give a yellow mobile oil, which was dissolved in ethanol (200ml), treated with thiourea (7.76g, 0.102mol) and heated at reflux for 18 hours. The solvent

was removed by evaporation and the residue dissolved in water (250ml). The mixture was basified using a saturated sodium bicarbonate solution and extracted with dichloromethane (6x100ml). The combined extracts were dried over sodium sulphate and evaporated to give a cream solid which was triturated with diethyl ether and filtered to afford the title compound (D4); MS (ES+) m/e 266 $[M+H]^+$.

Description 5

2-Iodo-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (D5)

6-(Trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-amine (may be prepared as described in Description 4) (4.79 g, 18.1 mmol) was suspended in water (50 ml), cooled in an ice bath and treated with concentrated sulfuric acid (25 ml) dropwise. The resulting mixture was cooled in an ice/methanol bath and a solution of sodium nitrite (1.25 g, 18.1 mmol) in water was added dropwise. The resulting mixture was stirred at -10 °C for 25 minutes and a solution of potassium iodide (4.5 g, 27.2 mmol) in water (25 ml) was added dropwise. The resulting brown slurry was allowed to warm to room temperature and stirred for 30 minutes. The reaction mixture was poured cautiously into saturated sodium bicarbonate solution (800 ml). This solution was extracted with dichloromethane (x 4). The dichloromethane extracts were combined, dried under magnesium sulfate and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluting with dichloromethane followed by ethyl acetate/dichloromethane (5:95) to afford the title product (D5). MS (AP+) m/e 377 $[M+H]^+$.

Description 6

2-(4-Bromophenyl)-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (D6)

2-Iodo-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 5) (100 mg, 0.27 mmol), (4-bromophenyl)boronic acid (59 mg, 0.30 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (19 mg, 0.03 mmol) and sodium carbonate (63 mg, 0.59 mmol) were added together in toluene (4 ml) and water (1 ml) and the resulting mixture was heated under reflux under argon for 18 hours. A further quantity of (4-bromophenyl)boronic acid (59 mg, 0.30 mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (19 mg, 0.03 mmol) were added and the resulting mixture was heated under reflux for 2 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with water and ethyl acetate and extracted with ethyl acetate (x 2). The ethyl acetate layers were combined, dried under magnesium sulfate and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate/pentane (1:9) to afford the title product (D6). MS (AP+) m/e 407 $[M+2H]^+$.

Description 7

1-Methyl-3-{4-[6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl]phenyl}-2-imidazolidinone (D7)

2-(4-Bromophenyl)-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 6) (50 mg, 0.12 mmol), 1-methyl-2-imidazolidinone (24 mg, 0.24 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (6 mg, 0.006 mmol), 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (10 mg, 0.018 mmol) and caesium carbonate (59 mg, 0.18 mmol) were added together in dioxane (2 ml) and the resulting mixture was heated under reflux under argon for 4 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with water and extracted with ethyl acetate (x 2). The ethyl acetate layers were combined, dried under magnesium sulfate and evaporated *in vacuo*. The residue was purified by column chromatography eluting with ethyl acetate/pentane (4:1) to afford the title product (D7). MS (AP+) m/e 425 $[M+H]^+$.

Description 8

1-Methyl-3-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-2-imidazolidinone (D8)

1-Methyl-3-{4-[6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl]phenyl}-2-imidazolidinone (may be prepared as described in Description 7) (32 mg, 0.08 mmol) was suspended in methanol (1 ml), treated with potassium carbonate (55 mg) and water (1 ml) and stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was diluted with methanol and passed down an SCX column eluting with methanol and 2M ammonia/methanol. The basic fractions were combined and evaporated *in vacuo* to afford the title product (D8). MS (AP+) m/e 329 $[M+H]^+$.

Description 9

1,1-Dimethylethyl 3-(aminocarbonothioyl)-1-pyrrolidinecarboxylate (D9)

To a solution of 1,1-dimethylethyl 3-cyano-1-pyrrolidinecarboxylate (5.00g, 25.5mmol) in 1,3-dimethyl-2-imidazolidinone (50ml) was added hexamethyldisilathiane (12.7g, 71.4mmol) and a 30% solution of sodium methoxide in methanol (9.70ml) simultaneously dropwise. The resulting blue/green mixture was allowed to stir at room temperature overnight, poured into water (100ml) and extracted with ethyl acetate (3x100ml). The combined extracts were washed with water, dried over magnesium sulphate and evaporated. The crude mixture was purified using silica gel chromatography to afford the product (D9); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.46 (H, s), 2.12-2.25 (2H, m), 3.21-3.42 (2H,m), 3.55-3.74 (3H,m), 7.04 (1H,br s), 7.48 (1H, br s).

Description 10

4-(5,6,7,8-Tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzonitrile (D10)

2-Iodo-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (may be prepared as described in Description 5) (0.065g, 0.17mmol), (4-cyanophenyl)boronic acid (0.03g, 0.21mmol), bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (12mg, 0.017 mmol) and sodium carbonate (0.043g, 0.41 mmol) were added together in toluene (2 ml) and water (0.5 ml) and the resulting mixture was heated under reflux for 18 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with water and

methanol and then applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (5:95) to afford the product (D10); MS (ES+) m/e 256 $[M+H]^+$.

Description 11

2-Iodo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (D11)

Method A

2-Iodo-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 5) (350mg, 0.93mmol) and potassium carbonate (642mg, 4.65mmol) were added together in methanol (3ml) and water (3ml) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated to afford the product (D11); MS (ES+) m/e 281 $[M+H]^+$.

Method B

To a suspension of 2-iodo-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (may be prepared as described in Description 5) (300mg, 0.8mmol) in methanol-water (20mL-10mL) was added potassium carbonate (55 mg, 4.0mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After this time the reaction was acidify with 2M hydrochloric acid and applied to an ion exchange cartridge (SCX), washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then evaporated *in vacuo* to afford the product (D11); MS (ES+) m/e 281 $[M+H]^+$.

Description 12

6-Cyclobutyl-2-iodo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (D12)

Method A

2-Iodo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 11) (245mg, 0.88mmol) was dissolved in dichloromethane (5ml), treated with acetic acid (2 drops) and cyclobutanone (0.13ml, 1.76mmol). The mixture was stirred for 15 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (373mg, 1.76mmol) was added and the mixture stirred at room temperature under argon for 1 hour. The mixture was diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated to afford the product (D12); MS (ES+) m/e 335 $[M+H]^+$.

Method B

To a suspension of 2-iodo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (may be prepared as described in Description 11, method B) (180mg, 0.64mmol) in dichloromethane (7mL) was added 3 drops of acetic acid, cyclobutanone (72 uL, 0.96mmol), Sodium triacetoxyborohydride (203mg, 0.96mmol). The resulting mixture

was allowed to stir at room temperature for 0.5 hour. Reaction mixture was acidified with 2M Hydrochloric acid and applied to an ion exchange cartridge (SCX),washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then evaporated *in vacuo* to afford the product (D12); MS (ES+) m/e 334 $[M+H]^+$.

Description 13

5-(Trimethylstannanyl)-2-pyridinecarbonitrile (D13)

5-Bromo-2-pyridinecarbonitrile (500mg, 2.73mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (158mg, 0.14mmol) and tetrabutylammonium iodide (1.11g, 3.00mmol) were added together in toluene (10ml), treated with a solution of hexamethylditin (985mg, 3.00mmol) in toluene and the resulting mixture was heated under reflux under argon for 30 minutes. The mixture was allowed to cool to room temperature. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of ethyl acetate/pentane (1:9). The product was further purified by column chromatography eluting with dichloromethane (100%) to afford the product (D13); MS (ES+) m/e 268 $[M+H]^+$.

Description 14

2-Chloro-5-(trimethylstannanyl)pyridine (D14)

A mixture of 2-chloro-5-iodopyridine (1.00g, 4.18mmol), hexamethylditin (1.94g, 5.92mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (0.49g, 0.42mmol) in toluene (10ml) was heated at reflux under argon for 3 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and filtered. The filtrate was evaporated and purified using silica gel chromatography, eluting with pentane to afford the product (D14); MS (ES+) m/e 277 $[M+H]^+$.

Description 15

2-Chloro-5-(tributylstannanyl)pyridine (D15)

To a solution of hexabutylditin (5.20ml, 10.4mmol) in tetrahydrofuran (30ml) at 0 °C was added n-butyllithium (1.6M solution in hexanes) (6.5ml, 10.4mmol). The resulting yellow solution was allowed to stir at room temperature for 15 minutes. After this time a solution of 2-chloro-5-bromopyridine (1.00g, 5.20mmol) in tetrahydrofuran (10ml) was added and the resulting yellow/brown solution allowed to warm to room temperature over 4 hours. The mixture was evaporated and purified by column chromatography eluting with pentane to afford the product (D15); MS (ES+) m/e 402 & 404 $[M+H]^+$.

Description 16

2-(6-Chloro-3-pyridinyl)-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (D16)

Method A

2-Iodo-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 5) (100mg, 0.27mmol), 2-chloro-5-

(trimethylstannanyl)pyridine (may be prepared as described in Description 14) (97mg, 0.35mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (19mg, 0.016mmol) were added together in toluene (2ml) and the resulting mixture was heated under reflux under argon for 6 hours. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (19mg, 0.016mmol) was added and the mixture was heated under reflux under argon for 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of ethyl acetate/pentane (1:4 to 1:1) to afford the product (D16); MS (ES+) m/e 362 $[M+H]^+$.

Method B

2-Iodo-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 5) (200mg, 0.53mmol), 2-chloro-5-(trimethylstannanyl)pyridine (may be prepared as described in Description 14) (190mg, 0.69mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (73mg, 0.06mmol) were added together in toluene (5ml) and the resulting mixture was heated under reflux under argon for 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of ethyl acetate/pentane (1:4) to afford the product (D16); MS (ES+) m/e 362 $[M+H]^+$.

Method C

2-Iodo-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 5) (200mg, 0.53mmol), 2-chloro-5-(trimethylstannanyl)pyridine (may be prepared as described in Description 14) (191mg, 0.69mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (74.0mg, 0.064mmol) in toluene (4ml) was heated at reflux under argon overnight. A further portion of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (37.0mg, 0.032mmol) was added and the mixture heated at reflux for 2.5 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, evaporated and purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of ethyl acetate and pentane (25-50%) to afford the product (D16); MS (ES+) m/e 362 $[M+H]^+$.

Method D

2-Iodo-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 5) (150mg, 0.40mmol), 2-chloro-5-(tributylstannanyl)pyridine (may be prepared as described in Description 15) (357mg, 0.89mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (28.0mg, 0.04mmol) in toluene (10ml) was heated at reflux for 2.5 hours and then over weekend. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, evaporated and purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of ethyl acetate and pentane (0-100%) to afford the product (D16); MS (ES+) m/e 362 $[M+H]^+$.

Method E

A solution of 2-Iodo-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (may be prepared as described in Description 5) (250mg 0.665mmol) , 2-chloro-5-(trimethylstannanyl)pyridine (maybe prepared as described Description 14) (239mg,

0.865mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (46mg, 0.04mmol) in toluene (2ml) was heated under reflux under argon for 3 hours. A further quantity of (tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (46mg, 0.04mmol) was added and the resulting mixture was heated under reflux under argon overnight. The reaction was allowed to cool down and purified using silica gel chromatography to afford the product (D16); MS (ES+) m/e 362 [M+H]+.

Method F

A solution of 2-Iodo-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (maybe prepared as described in Description 5) (120mg 0.319mmol) , 2-chloro-5-(tributylstannanyl)pyridine (maybe prepared as described in Description 15) (160mg, 0.415mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (22mg, 6mol%) in 2ml of toluene was heated under reflux under argon for 3 hours. A further quantity of (tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (22mg, 6mol%) was added and the resulting mixture was heated under reflux under argon overnight. The reaction was allowed to cool down and purified using silica gel chromatography to afford the product (D16); MS (ES+) m/e 362 [M+H]+.

Method G

2-Iodo-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 5) (200mg, 0.53mmol), 2-chloro-5-(trimethylstannanyl)pyridine (may be prepared as described in Description 14) (191mg, 0.69mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (74.0mg, 0.064mmol) in toluene (4ml) was heated at reflux under argon overnight. A further portion of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (37.0mg, 0.032mmol) was added and the mixture heated at reflux for 2.5 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, evaporated and purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of ethyl acetate and pentane (25-50%) to afford the product (D16); MS (ES+) m/e 362 $[M+H]^+$.

Method H

2-Iodo-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 5) (150mg, 0.40mmol), 2-chloro-5-(tributylstannanyl)pyridine (may be prepared as described in Description 15) (357mg, 0.89mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (28.0mg, 0.04mmol) in toluene (10ml) was heated at reflux for 2.5 hours and then over weekend. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, evaporated and purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of ethyl acetate and pentane (0-100%) to afford the product (D16); MS (ES+) m/e 362 $[M+H]^+$.

Description 17

1-{5-[6-(Trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl]-2-pyridinyl}-2-pyrrolidinone (D17)

2-(6-Chloro-3-pyridinyl)-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 16, method A) (51mg, 0.14mmol), 2-pyrrolidinone (0.02ml, 0.28mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (6mg, 0.007mmol), 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (12mg, 0.021mmol) and caesium carbonate (68mg, 0.21mmol) were added together in dioxane (2ml) and the resulting mixture was heated under reflux under argon for 1.5 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with ethyl acetate and water was added. The ethyl acetate layer was separated, dried under magnesium sulfate and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of ethyl acetate/pentane (1:1 to 4:1) to afford the product (D17); MS (ES+) m/e 411 $[M+H]^+$.

Description 18

1-[5-(5,6,7,8-Tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinyl]-2-pyrrolidinone (D18)

1-[5-(5,6,7,8-Tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinyl]-2-pyrrolidinone was prepared from 1-{5-[6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl]-2-pyridinyl}-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 17) and potassium carbonate using an analogous process to that described in Description 11; MS (ES+) m/e 315 $[M+H]^+$.

Description 19

1-Methyl-3-{5-[6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl]-2-pyridinyl}-2-imidazolidinone (D19)

1-Methyl-3-{5-[6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl]-2-pyridinyl}-2-imidazolidinone was prepared from 2-(6-chloro-3-pyridinyl)-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 16, Method B) and 1-methyl-2-imidazolidinone using an analogous process to that described in Description 17; MS (ES+) m/e 426 $[M+H]^+$.

Description 20

1-Methyl-3-[5-(5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinyl]-2-imidazolidinone (D20)

1-Methyl-3-[5-(5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinyl]-2-imidazolidinone was prepared from 1-methyl-3-{5-[6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl]-2-pyridinyl}-2-imidazolidinone (may be prepared as described in Description 19) and potassium carbonate using an analogous process to that described in Description 11; MS (ES+) m/e 330 $[M+H]^+$.

Description 21

2-(6-Chloro-3-pyridinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (D21)

Method A

2-(6-Chloro-3-pyridinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine was prepared from 2-(6-chloro-3-pyridinyl)-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 16, Method D) and potassium carbonate using an analogous process to that described in Description 11, method A; MS (ES+) m/e 266 $[M+H]^+$.

Method B

2-(6-Chloro-3-pyridinyl)-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 16) (110mg, 0.31mmol) was dissolved in methanol (3ml) and water (3ml) and treated with potassium carbonate (210mg, 1.52mmol). The mixture was allowed to stir at room temperature for 3 hours. The mixture was diluted with methanol and passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced to afford the product (D21); MS (ES+) m/e 266 $[M+H]^+$.

Method C

To a suspension of 2-(6-chloro-3-pyridinyl)-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (maybe prepared as described in Description 16, Method E or F) (175mg, 0.485mmol) in methanol-water (8ml-4ml) was added potassium carbonate (335mg, 2.425mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature for 2 hours. After this time the reaction was acidified with 2M hydrochloric acid and applied to an ion exchange cartridge (SCX), washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then evaporated *in vacuo* to afford the product (D21); MS (ES+) m/e 266 $[M+H]^+$.

Description 22

6-(Tributylstannanyl)-3-pyridinecarbonitrile (D22)

To a solution of hexabutylditin (3.98ml, 7.94mmol) in tetrahydrofuran (40ml) at 0 °C was added n-butyllithium (2.7M solution in heptane) (2.94ml, 7.94mmol). The resulting mixture was allowed to stir at 0 °C for 15 minutes. After this time a solution of 6-chloro-3-pyridinecarbonitrile (1.00g, 7.22mmol) in tetrahydrofuran (5ml) was added. The resulting brown solution was allowed to warm slowly to room temperature overnight. Evaporated and purified using column chromatography eluting with a mixture of ethyl acetate in pentane (0-10%) to afford the product (D22); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 0.89 (9H, m), 1.14 (6H, m), 1.35 (6H, m), 1.53 (6H, m), 7.55 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 8.95 (1H, d).

Description 23

6-[6-(Trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl]-3-pyridinecarbonitrile (D23)

A mixture of 2-iodo-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 5) (120mg, 0.32mmol), 6-(tributylstannanyl)-3-pyridinecarbonitrile (may be prepared as described in Description 22) (188mg, 0.48mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (11.0mg,

0.016mmol) in toluene (5ml) was heated at reflux for 3.5 hours. A further portion of bis(triphenylphosphine)palladium(II) chloride (11.0mg, 0.016mmol) was added and refluxing continued for 3 hours and then overnight. The mixture was evaporated and purified by column chromatography eluting with a mixture of ethyl acetate in pentane (0-50%) to afford the product (D23); MS (ES+) m/e 353 $[M+H]^+$.

Description 24

6-(5,6,7,8-Tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-3-pyridinecarbonitrile (D24)

To a solution of 6-[6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl]-3-pyridinecarbonitrile (may be prepared as described in Description 23) (70.0mg, 0.20mmol) in dioxan (2ml) and water (0.5ml) was added sodium carbonate (42.0mg, 0.40mmol) and the resulting mixture heated at reflux for 3.5 hours. Allowed to cool to room temperature and acidified using 2M HCl. The mixture was then passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then combined and evaporated to afford the product (D24); MS (ES+) m/e 257 $[M+H]^+$.

Description 25

6-Methyl-2-pyrazinecarboxylic acid (D25)

2,6-Dimethylpyrazine (500mg, 4.60mmol) was dissolved in water (10ml), heated at 70°C and $KMnO_4$ in water (25ml) was added dropwise. The mixture was stirred and heated overnight. After cooling to room temperature the MnO_2 cake was filtered and washed with water several times. The filtrate was acidified with 5M HCl solution (pH 1.5) and extracted with ethyl acetate (3 x 50ml). The residue was dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to afford the product (D25); MS (ES+) m/e 139 $[M+H]^+$.

Description 26

2-Methyl-4-pyridinecarboxylic acid (D26)

A hydrogen filled balloon was attached to a flask containing 2-chloro-6-methyl-4-pyridinecarboxylic acid (350mg, 2.10mmol), 10% palladium on activated carbon (88.0mg, 0.08mmol), triethylamine (1ml) and ethanol (15ml). The mixture was stirred during the afternoon and overnight at room temperature. The reaction mixture was filtered through celite and washed with ethanol. The solvent was evaporated and the residue triturated with dichloromethane and filtered to afford the product (D26); MS (ES+) m/e 138 $[M+H]^+$.

Description 27

2-(4-Piperidinyl)-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (D27)

1-(Trifluoroacetyl)hexahydro-4*H*-azepin-4-one (may be prepared as described in Description 3) (1.00g, 4.78mmol) was dissolved in acetic acid (10ml) and the mixture

heated at 60 °C. Bromine (0.25ml, 4.78mmol) in acetic acid (10ml) was then added dropwise at such a rate that the solution decolourised between drops. The mixture was left stirring at 60 °C for 30 minutes. The acetic acid was evaporated and azeotroped with toluene. The mixture was re-dissolved in ethanol, treated with 1,1-dimethylethyl 4-(aminocarbonothioyl)-1-piperidinecarboxylate (2.34g, 9.57mmol) and heated at reflux for 4 hours and then overnight. The mixture was diluted with methanol and passed down an ion exchange cartridge (SCX), washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then combined and evaporated to afford the crude product which was purified using column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (10%) to afford the product (D27); MS (ES+) m/e 334 $[M+H]^+$.

Description 28

2-[1-(4-Pyridinylcarbonyl)-4-piperidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (D28)

A mixture of 4-pyridinecarboxylic acid (74.0mg, 0.60mmol), 1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ol (81.0mg, 0.60mmol), and N-cyclohexylcarbodiimide, N'-methyl polystyrene (2.1 mmol/g) (286mg, 0.60mmol) in dimethylformamide (5ml) was stirred at room temperature for 30 minutes. After this time a solution of 2-(4-piperidinyl)-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 27) (100mg, 0.30mmol) in dimethylformamide (5ml) was added and the resulting mixture stirred at room temperature for 3 hours and then at 70 °C for 1.5 hours. The mixture was filtered and the solvent evaporated. Potassium carbonate (249mg, 1.8mmol), methanol (3ml) and water (0.5ml) were added and the mixture stirred at 60 °C overnight. The mixture was then acidified to pH 4 with acetic acid and passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (7%) to afford the product (D28); MS (ES+) m/e 343 $[M+H]^+$.

Description 29

2-Methylpyrimidine 1-oxide (D29)

2-Methylpyrimidine (may be prepared according to the procedure described in *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, 1367) (250mg, 2.66mmol) was dissolved in acetic acid (5ml), treated with aqueous hydrogen peroxide (27.5% solution in water) and heated at 70 °C under argon for 5.5 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent evaporated, redissolved in water and re-evaporated. Basified by adding 1M sodium carbonate solution (5ml) and extracted with chloroform (5 x 30ml). The chloroform layers were combined, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to afford the product (D29); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 2.75 (3H, s), 7.21 (1H, dd), 8.17 (1H, dd), 8.40 (1H, dd).

Description 30

2-Methyl-4-pyrimidinecarbonitrile (D30)

2-Methylpyrimidine 1-oxide (may be prepared as described in Description 29) (100mg, 0.91mmol) was dissolved in acetonitrile (4ml) and treated with trimethylsilyl cyanide (363µl, 2.73mmol) and triethylamine (252µl, 1.82mmol). The mixture was heated under argon at reflux for 5 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent evaporated. The residue was partitioned between sodium carbonate solution (1M) (10ml) and dichloromethane (3 x 50ml). The dichloromethane layers were combined, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to afford the product (D30); MS (ES+) m/e 120 $[M+H]^+$.

Description 31

2-Methyl-4-pyrimidinecarboxylic acid (D31)

2-methyl-4-pyrimidinecarbonitrile (may be prepared as described in Description 30) (62.0mg, 0.52mmol) was dissolved in ethanol (3ml), treated with 10% sodium hydroxide solution (3ml) and heated at reflux for 5 hours. The ethanol was evaporated and the mixture dissolved in water and acidified with 5M HCl solution (pH 1). Extracted with ethyl acetate (3 x 50ml), dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to afford the product (D31); MS (ES+) m/e 139 $[M+H]^+$.

Description 32

Ethyl 2-formyl-3-oxopropanoate (D32)

To a dry 250ml 3-necked flask, sodium hydride (60% in oil) (778mg, 32.4mmol) was added in diethyl ether (35ml). A condenser was attached and the flask placed under an atmosphere of argon. The mixture was stirred and cooled to 0 °C. Ethyl formate (22ml, 270mmol) was added dropwise, followed by a solution of methyl 3,3-bis(methyloxy)propanoate (3.83ml, 27.0mmol) in diethyl ether (25ml) added dropwise over 10 minutes. The mixture was stirred at 0 °C for 1.5 hours and then warmed to room temperature overnight. Poured into 100ml of ice-water and extracted with diethyl ether (3 x 50 ml) which was discarded. The aqueous phase was acidified (pH 3) with concentrated HCl (3ml) and extracted with dichloromethane (5 x 50ml), dried, filtered and evaporated. The residue was purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of methanol and dichloromethane (0-25%) to afford the product (D32); MS (ES+) m/e 143 $[M-H]^-$.

Description 33

Ethyl 2-methyl-5-pyrimidinecarboxylate (D33)

Ethyl 2-formyl-3-oxopropanoate (may be prepared as described in Description 32) (745mg, 5.17mmol) was dissolved in ethanol (15ml). Acetamidine hydrochloride (489mg, 5.17mmol) and sodium ethoxide in ethanol (0.41ml, 5.17mmol) were added and the mixture heated under argon at reflux for 6 hours and then overnight. The solvent was evaporated and the residue was treated with water (50ml) and extracted with diethyl

ether (4 x 30ml). The diethyl ether layers were combined, dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The crude product was purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of ethyl acetate and pentane (20-50%) to afford the product (D33); MS (ES+) m/e 167 $[M+H]^+$.

Description 34

2-Methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid (D34)

Ethyl 2-methyl-5-pyrimidinecarboxylate (may be prepared as described in Description 33) (60.0mg, 0.36mmol) was dissolved in ethanol (3ml), treated with 2M sodium hydroxide solution (0.54ml, 1.08mmol) and the resulting mixture stirred at room temperature for 3 hours. The ethanol was evaporated, water (50ml) added and the solution acidified with 2M HCl solution. Extracted with ethyl acetate (3 x 50ml), dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated to afford the product (D34); MS (ES+) m/e 139 $[M+H]^+$.

Description 35

(1*Z*)-*N*-hydroxyethanimidamide (D35)

A mixture of acetonitrile (1.7ml, 32.9mmol) and a 50% aqueous solution of hydroxylamine (2.5ml, 37.9mmol) in ethanol (5ml) was heated at reflux for 4.5 hours. The solvent was evaporated to give a white crystalline solid which was triturated with diethyl ether, filtered and dried in the vacuum oven to afford the product (D35); ^{1}H NMR (d^6-DMSO) δ 1.62 (3H, s), 5.34 (2H, br s), 8.65 (1H, s).

Description 36

Methyl 5-(trimethylstannanyl)-2-pyrazinecarboxylate (D36)

Methyl 5-chloro-2-pyrazinecarboxylate (1.0g 5.81mmol) and tetrabutylammonium iodide (2.36g 6.4mmol) were degassed in 20 ml of dry toluene for 10 minutes, while hexamethylditin (2.1g 6.4mmol) was added to 10 ml of dry degassed toluene. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (340mg, 5%mol) was added to the reaction mixture along with the hexamethylditin in dry toluene. The resulting mixture was heated under reflux under argon for 2 hours. The reaction was allowed to cool down, volatiles were removed under reduce pressure and the residue purified using silica gel chromatography to afford the product (D36); MS (ES+) m/e 302 [M+H]+.

Description 37

3-(5,6,7,8-Tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzonitrile (D37)

A mixture of 2-iodo-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (150 mg, 0.4 mmol) (may be prepared as described in Description 5), (3-cyanophenyl)boronic acid (87 mg, 0.6 mmol) and tetrakis triphenylphosphine palladium (0) (5 mg, 0.04 mmol) in a mixture of 1,4-dioxan (5 ml) and 1M sodium carbonate solution (1 ml) was heated at reflux for 18 hours. The mixture was allowed to cool and was purified on a 5g SCX ion exchange cartridge eluting with methanol and then 2M

ammonia in methanol. The basic fractions were combined and evaporated to afford the title compound (D37); MS (ES+) m/e 256 $[M+H]^+$.

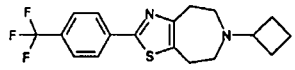
Description 38

N,N-Dimethyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)aniline (D38)

2-Iodo-6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (may be prepared as described in Description 5) (100mg,0.266mmol) [4-(dimethylamino)phenyl]boronic acid (53mg, 0.32mmol) bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (19 mg, 10%mol) and sodium carbonate (106 mg, 1.0 mmol) were added together in dioxan (2 ml) and water (0.5 ml) and the resulting mixture was heated under reflux under argon for 2 hours. After that time, a further quantity of sodium carbonate (106 mg, 1.0 mmol) in 0.5 mL of water was added and the resulting mixture was heated under argon under reflux for one more hour. After that time, the reaction mixture was allowed to cool down, acidified to pH=1 with 2N hydrochloric acid and applied to an ion exchange cartridge (SCX), washing with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then evaporated *in vacuo* to afford the product (D38); MS (ES+) m/e 274 $[M+H]^+$.

Example 1

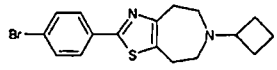
6-Cyclobutyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E1)



A crude mixture of 5-bromo-1-cyclobutylhexahydro-4*H*-azepin-4-one (may be prepared as described in Description 2) (1.2mmol) and 4-(trifluoromethyl)benzenecarbothioamide (0.38g, 1.85mmol) in ethanol was heated under reflux for 18 hours. The reaction was then cooled, applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and the residue purified using reverse phase chromatography to afford the product (E1); MS (ES+) m/e 353 $[M+H]^+$.

Example 2

2-(4-Bromophenyl)-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E2)



Method A

2-(4-Bromophenyl)-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E2) was prepared from 5-bromo-1-cyclobutylhexahydro-4*H*-azepin-4-one (may be prepared

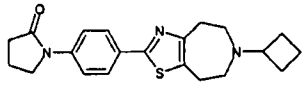
as described in Description 2) and 4-bromobenzenecarbothioamide using an analogous process to that described in example 1; MS (ES+) m/e 363 and 365 $[M+H]^+$.

Method B

1-Cyclobutylhexahydro-4*H*-azepin-4-one (may be prepared as described in Description 1, method B) (500mg, 2.99mmol) was dissolved in acetic acid (3ml), treated with bromine (0.15ml, 2.99mmol) and stirred at room temperature under argon for 6 hours. The mixture was evaporated and azeotroped with toluene. The crude product was dissolved in ethanol (5ml), treated with 4-bromobenzenecarbothioamide (969mg, 4.49mmol) and heated under reflux for 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature, the resulting solid was collected by filtration and redissolved in a mixture of dichloromethane/methanol/dimethylformamide. This solution was applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated to afford the product (E2); MS (ES+) m/e 364 $[M+H]^+$.

Example 3

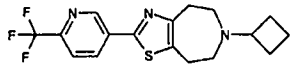
1-[4-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone (E3)



A mixture of 2-(4-bromophenyl)-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 2) (0.05g, 0.14mmol), pyrrolidinone (0.014g, 0.17mmol), cesium carbonate (0.064g, 0.2mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (0.0065g, 0.007mmol), and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethyl-xanthene (Xantphos) (0.012g, 0.021mmol) in 1,4-dioxane (3ml) was heated under argon at 100°C. The reaction was then cooled to room temperature, diluted with dichloromethane, washed with water, dried with Na_2SO_4 and reduced. The crude reaction mixture was then purified using reverse phase chromatography to afford the title product (E3); MS (ES+) m/e 368 $[M+H]^+$.

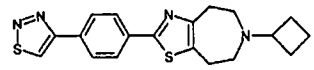
Example 4

6-Cyclobutyl-2-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E4)



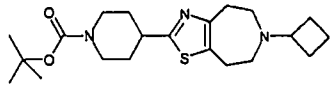
6-Cyclobutyl-2-[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine(E4) was prepared from 5-bromo-1-cyclobutylhexahydro-4*H*-azepin-4-one (may be prepared as described in Description 2) and 6-(trifluoromethyl)-3-pyridinecarbothioamide using an analogous process to that described in Example 1; MS (ES+) m/e 354 $[M+H]^+$.

Example 5
6-Cyclobutyl-2-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E5)



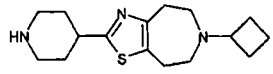
6-Cyclobutyl-2-[4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E5) was prepared from 5-bromo-1-cyclobutylhexahydro-4*H*-azepin-4-one (may be prepared as described in Description 2) and 4-(1,2,3-thiadiazol-4-yl)benzenecarbothioamide using an analogous process to that described in example 1; MS (ES+) m/e 369 $[M+H]^+$.

Example 6
1,1-Dimethylethyl 4-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinecarboxylate (E6)



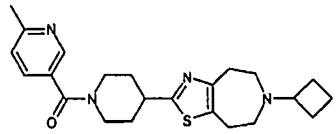
1,1-Dimethylethyl 4-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinecarboxylate (E6) was prepared from 5-bromo-1-cyclobutylhexahydro-4*H*-azepin-4-one (may be prepared as described in Description 2) and 1,1-dimethylethyl 4-(aminocarbonothioyl)-1-piperidinecarboxylate using an analogous process to that described in example 1; MS (ES+) m/e 392 $[M+H]^+$.

Example 7
6-Cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E7)



A solution of 1,1-dimethylethyl 4-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinecarboxylate (may be prepared as described in Example 6) (0.30g, 0.77mmol) in dichloromethane (4ml) was treated with trifluoroacetic acid (2ml) at 0 °C. The resulting mixture was allowed to stir at room temperature for one hour. The reaction was then applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced to afford the product (E7); MS (ES+) m/e 292 $[M+H]^+$.

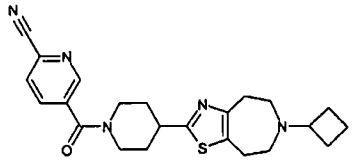
Example 8
6-Cyclobutyl-2-{1-[(6-methyl-3-pyridinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E8)



A suspension of 6-methyl-3-pyridinecarboxylic acid (0.019g, 0.14mmol), 1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ol (19mg, 0.14mmol), and N-cyclohexylcarbodiimide, N'-methyl polystyrene (2.1 mmol/g) (0.067g, 0.14mmol) in dimethylformamide (2ml) was stirred at room temperature for one hour. After this time a solution of 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) (0.02g, 0.07mmol) in dichloromethane (2ml) was added and the resulting mixture stirred at room temperature for 18 hours. The reaction was then applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using silica gel chromatography to afford the product (E8); MS (ES+) m/e 411 $[M+H]^+$.

Example 9

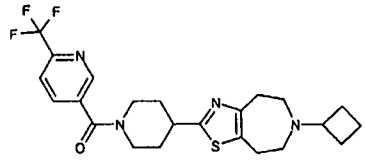
5-{[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl}-2-pyridinecarbonitrile (E9)



5-{[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl}-2-pyridinecarbonitrile (E9) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) and 6-cyano-3-pyridinecarboxylic acid using an analogous process to that described in example 8; MS (ES+) m/e 422 $[M+H]^+$.

Example 10

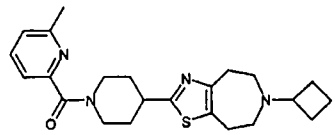
6-Cyclobutyl-2-(1-{[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]carbonyl}-4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E10)



6-Cyclobutyl-2-(1-{[6-(trifluoromethyl)-3-pyridinyl]carbonyl}-4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E10) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) and 6-(trifluoromethyl)-3-pyridinecarboxylic acid using an analogous process to that described in example 8; MS (ES+) m/e 465 $[M+H]^+$.

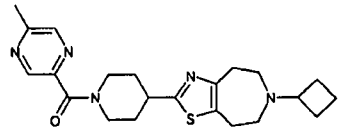
50

Example 11
6-Cyclobutyl-2-{1-[(6-methyl-2-pyridinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E11)



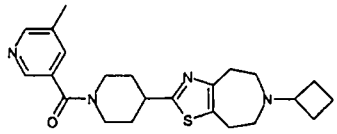
6-Cyclobutyl-2-{1-[(6-methyl-2-pyridinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E11) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) and 6-methyl-2-pyridinecarboxylic acid using an analogous process to that described in example 8; MS (ES+) m/e 411 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.60-1.78 (2H, m), 1.80-1.92 (4H, m), 2.01-2.20 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.61, (4H, m), 2.87-2.89 (2H, m), 2.93-3.05 (4H, m), 3.13-3.22 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.79 (1H, m), 7.19 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.66 (1H, dd).

Example 12
6-Cyclobutyl-2-{1-[(5-methyl-2-pyrazinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E12)



6-Cyclobutyl-2-{1-[(5-methyl-2-pyrazinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E12) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) and 5-methyl-2-pyrazinecarboxylic acid using an analogous process to that described in example 8; MS (ES+) m/e 412 $[M+H]^+$.

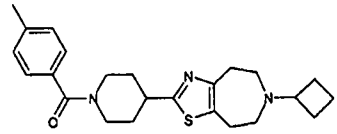
Example 13
6-Cyclobutyl-2-{1-[(5-methyl-3-pyridinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E13)



6-Cyclobutyl-2-{1-[(5-methyl-3-pyridinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E13) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) and 5-methyl-3-pyridinecarboxylic acid using an analogous process to that described in

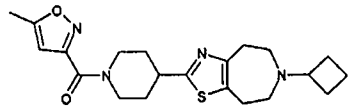
example 8; MS (ES+) m/e 411 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.54-2.09 (6H, m), 2.11-2.16 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.64 (4H, m), 2.89 (2H, m), 2.97-3.07 (4H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 3.85 (1H, br s), 4.73 (1H, br s), 7.57 (1H, dd), 8.46 (1H, d), 8.49 (1H, d).

Example 14
6-Cyclobutyl-2-{1-[(4-methylphenyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E14)



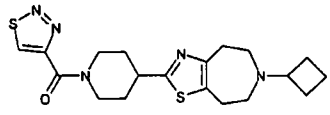
6-Cyclobutyl-2-{1-[(4-methylphenyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E14) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) and 4-methylbenzoic acid using an analogous process to that described in example 8; MS (ES+) m/e 410 $[M+H]^+$.

Example 15
6-Cyclobutyl-2-{1-[(5-methyl-3-isoxazolyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E15)



6-Cyclobutyl-2-{1-[(5-methyl-3-isoxazolyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E15) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) and 5-methyl-3-isoxazolecarboxylic acid using an analogous process to that described in example 8; MS (ES+) m/e 401 $[M+H]^+$.

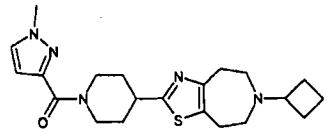
Example 16
6-Cyclobutyl-2-[1-(1,2,3-thiadiazol-4-ylcarbonyl)-4-piperidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E16)



6-Cyclobutyl-2-[1-(1,2,3-thiadiazol-4-ylcarbonyl)-4-piperidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E16) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) and 1,2,3-thiadiazole-4-carboxylic acid using an analogous process to that described in example 8; MS (ES+) m/e 404 $[M+H]^+$.

Example 17

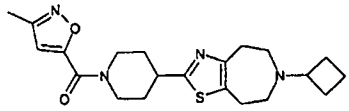
6-Cyclobutyl-2-{1-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E17)



6-Cyclobutyl-2-{1-[(1-methyl-1*H*-pyrazol-3-yl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E17) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) and 1-methyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid using an analogous process to that described in example 8; MS (ES+) m/e 400 $[M+H]^+$.

Example 18

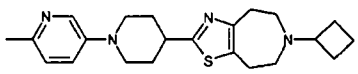
6-Cyclobutyl-2-{1-[(3-methyl-5-isoxazolyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E18)



6-Cyclobutyl-2-{1-[(3-methyl-5-isoxazolyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E18) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) and 3-methyl-5-isoxazolecarboxylic acid using an analogous process to that described in example 8; MS (ES+) m/e 401 $[M+H]^+$.

Example 19

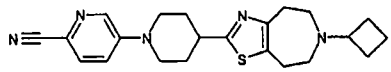
6-Cyclobutyl-2-[1-(6-methyl-3-pyridinyl)-4-piperidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E19)



A mixture of 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) (0.07g, 0.24mmol), 5-bromo-2-methylpyridine (0.124g, 0.72mmol), sodium *tert*-butoxide (0.092g, 0.96mmol), palladium acetate (0.010g, 0.04mmol), and 1,1'-binaphthalene-2,2'-diylbis(diphenylphosphane) (BINAP) (0.062g, 0.10mmol) in 1,4-dioxane (3ml) was heated under argon at reflux for 18 hours. The reaction was then applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using silica gel chromatography to afford the product (E19); MS (ES+) m/e 383 $[M+H]^+$.

Example 20

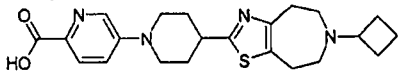
5-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]-2-pyridinecarbonitrile (E20)



5-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]-2-pyridinecarbonitrile (E20) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) and 5-bromo-2-pyridinecarbonitrile using an analogous process to that described in example 19; MS (ES+) m/e 394 $[M+H]^+$. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ 1.55-2.24 (10H, m), 2.71 (4H, m), 2.95-3.21 (8H, m), 3.94 (2H, m), 7.10 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 8.25 (1H, d).

Example 21

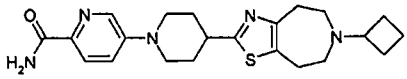
5-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]-2-pyridinecarboxylic acid (E21)



5-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]-2-pyridinecarbonitrile (141mg, 0.36mmol; may be prepared as described in Example 20) was dissolved in formic acid (2ml) and treated with concentrated hydrochloric acid (2ml). The mixture was heated at reflux overnight. The solvent was evaporated and the residue azeotroped with toluene to give the title product (E21); MS (ES+) m/e 413 $[M+H]^+$.

Example 22

5-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]-2-pyridinecarboxamide (E22)

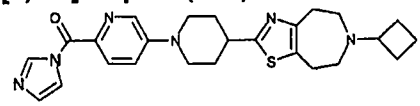


A mixture of 5-[4-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]-2-pyridinecarboxylic acid (60mg, 0.15mmol; may be prepared as described in Example 21), 1-hydroxybenzotriazole (61mg, 0.45mmol) and N-cyclohexylcarbodiimide,N'-methyl polystyrene (2.1 mmol/g, 214mg, 0.45mmol) in N,N-dimethylformamide (4ml) was stirred at room temperature for 1 hour. Ammonia (0.88 solution) (9µl) was added and the mixture stirred at room temperature during the weekend. The mixture was diluted with methanol and passed down an ion exchange cartridge (SCX), eluting with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated. The residue (50mg) was dissolved in dichloromethane (3ml), treated with N,N'-carbonyldiimidazole (40mg, 0.24mmol) and stirred at room temperature overnight. Ammonia (0.88 solution) was added and the mixture was stirred at room temperature for 5 hours. The solvent was evaporated and the product was purified by column chromatography (Biotage) with a mixture of 2M

ammonia in methanol and dichloromethane (5:95). Fractions containing the product were combined and evaporated to give the title product (E22); MS (ES+) m/e 412 $[M+H]^+$.

Example 23

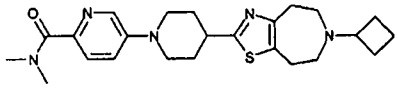
6-Cyclobutyl-2-{1-[6-(1*H*-imidazol-1-ylcarbonyl)-3-pyridinyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E23)



A solution of 5-[4-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]-2-pyridinecarboxylic acid (may be prepared as described in Example 21) (140mg, 0.34mmol) in dichloromethane (5ml) was treated with 1,1'-carbonyldiimidazole (110mg, 0.68mmol) and heated at 40°C for 2 hours. The mixture was evaporated to dryness to afford the product (E23), which may be used without further purification.

Example 24

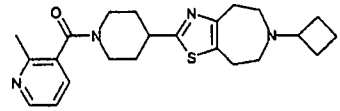
5-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]-*N*,*N*-dimethyl-2-pyridinecarboxamide (E24)



A solution of 6-cyclobutyl-2-{1-[6-(1*H*-imidazol-1-ylcarbonyl)-3-pyridinyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 23) (119mg, 0.25mmol) in dichloromethane (3ml) was treated with dimethylamine (0.50ml, 1.00mmol) and stirred at room temperature for 4 hours and allowed to stand at room temperature overnight. The crude mixture was then purified using silica gel chromatography and re-purified using reverse phase chromatography to afford the title product (E24); MS (ES+) m/e 440 $[M+H]^+$.

Example 25

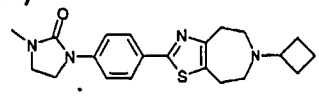
6-Cyclobutyl-2-{1-[(2-methyl-3-pyridinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E25)



A suspension of 2-methyl-3-pyridinecarboxylic acid (47.0mg, 0.34mmol), 1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ol (46mg, 0.34mmol), and N-cyclohexylcarbodiimide, N'-methyl polystyrene (2.1 mmol/g) (162mg, 0.34mmol) in dimethylformamide (3ml) was stirred at room temperature for 1.5 hours. After this time a solution of 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) (50.0mg, 0.17mmol) in dimethylformamide was added and the resulting mixture stirred at room temperature for 1 hour. The reaction was then diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with

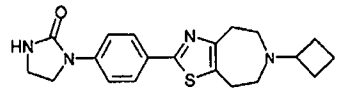
methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using silica gel chromatography to afford the product (E25); MS (ES+) m/e 411 $[M+H]^+$.

Example 26
1-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-3-methyl-2-imidazolidinone (E26)



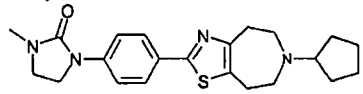
2-(4-Bromophenyl)-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 2) (45 mg, 0.12 mmol), 1-methyl-2-imidazolidinone (24 mg, 0.24 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (6 mg, 0.006 mmol), 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (10 mg, 0.018 mmol) and caesium carbonate (59 mg, 0.18 mmol) were added together in dioxane (2 ml) and the resulting mixture was heated under reflux under argon for 6 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with methanol and passed down an SCX column eluting with methanol and 2M ammonia/methanol. The basic fractions were combined and evaporated *in vacuo* to afford the title compound (E26). MS (AP+) m/e 383 $[M+H]^+$.

Example 27
1-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-2-imidazolidinone (E27)



2-(4-Bromophenyl)-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 2) (130 mg, 0.36 mmol), 2-imidazolidinone (185 mg, 2.15 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (0) (16.5 mg, 0.018 mmol), 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (31 mg, 0.054 mmol) and caesium carbonate (176 mg, 0.54 mmol) were added together in dioxane (5 ml) and the resulting mixture was heated under reflux under argon for 18 hours. The reaction mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with methanol and passed down an SCX column eluting with methanol and 2M ammonia/methanol. The basic fractions were combined and evaporated *in vacuo*. The residue was purified using the mass directed autoprep to afford the title compound (E27). MS (AP+) m/e 369 $[M+H]^+$.

Example 28
1-[4-(6-Cyclopentyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-3-methyl-2-imidazolidinone (E28)



1-Methyl-3-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-2-imidazolidinone (may be prepared as described in Description 8) (21 mg, 0.06 mmol) was dissolved in dichloromethane (1 ml), treated with cyclopentanone (0.01 ml) and acetic acid (1 drop). The resulting mixture was stirred at room temperature under argon for 20 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (25 mg, 0.12 mmol) was added and the mixture stirred for 18 hours. The reaction mixture was diluted with methanol and passed down an SCX column eluting with methanol and 2M ammonia/methanol. The basic fractions were combined and evaporated *in vacuo* to afford the title compound (E28). MS (AP+) m/e 397 $[M+H]^+$.

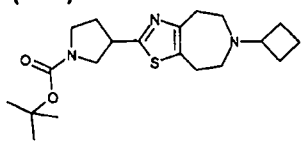
Examples 29-32 (E29-E32)

Examples 29 to 32 (E29–E32) may be prepared from 1-methyl-3-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-2-imidazolidinone (may be prepared as described in Description 8) and the appropriate carbonyl compound by an analogous process to that described in Example 28.

Example	Carbonyl Compound	MS (AP+)
1-Methyl-3-{4-[6-(1-methylethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl]phenyl}-2-imidazolidinone (E29)	Acetone	m/e 371 $[M+H]^+$.
1-[4-(6-Cyclohexyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-3-methyl-2-imidazolidinone (E30)	Cyclohexanone	m/e 411 $[M+H]^+$.
1-{4-[6-(Cyclopropylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl]phenyl}-3-methyl-2-imidazolidinone (E31)	Cyclopropanecarboxaldehyde	m/e 383 $[M+H]^+$.
1-Methyl-3-{4-[6-(2-methylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl]phenyl}-2-imidazolidinone (E32)	2-Methylpropanal	m/e 385 $[M+H]^+$.

Example 33

1,1-Dimethylethyl 3-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-pyrrolidinecarboxylate (E33)



Method A

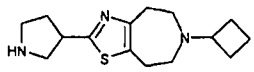
A crude mixture of 5-bromo-1-cyclobutylhexahydro-4*H*-azepin-4-one (may be prepared as described in Description 2) (7.0mmol) and 1,1-dimethylethyl 3-(aminocarbonothioyl)-1-pyrrolidinecarboxylate (may be prepared as described in Description 9) (1.93g, 8.40mmol) in ethanol was heated under reflux for 18 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the crude material purified using silica gel chromatography and an ion exchange cartridge (SCX) to afford the product (E33); MS (ES+) m/e 378 $[M+H]^+$.

Method B

Bromine (0.36ml, 7.00mmol) was added dropwise to a solution of 1-cyclobutylhexahydro-4*H*-azepin-4-one (may be prepared as described in Description 1) (1.17g, 7.00mmol) in dichloromethane (17.5ml) at 0°C. On completion of addition the mixture was allowed to warm to room temperature and was stirred for 1h. The solvent was then evaporated and redissolved in ethanol (17.5ml), treated with 1,1-dimethylethyl 3-(aminocarbonothioyl)-1-pyrrolidinecarboxylate (may be prepared as described in Description 9) (1.93g, 8.40mmol) and heated at reflux for 18 hours. The solvent was removed *in vacuo* and the crude material purified using silica gel chromatography and an ion exchange cartridge (SCX) to afford the product; MS (ES+) m/e 378 $[M+H]^+$.

Example 34

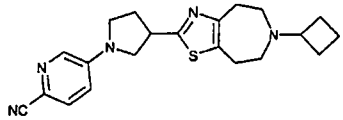
6-Cyclobutyl-2-(3-pyrrolidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E34)



A solution of 1,1-dimethylethyl 3-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-pyrrolidinecarboxylate (may be prepared as described in Example 33) (930mg, 2.47mmol) in dichloromethane (20ml) was treated with trifluoroacetic acid (10ml). The resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 45 minutes. The reaction was diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX), washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using silica gel chromatography to afford the product (E34); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.55-1.75 (2H, m), 1.83-1.93 (2H,m), 1.96-2.03 (1H,m), 2.05-2.14 (2H,m), 2.22-2.31 (1H,m), 2.55-2.70 (5H,m), 2.82-2.87 (2H,m), 2.95-3.00 (3H,m), 3.02-3.11 (1H,m), 3.13-3.20 (1H,m), 3.26-3.32 (1H,m), 3.50-3.58 (1H,m).

Example 35

(±)-5-[3-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-pyrrolidinyl]-2-pyridinecarbonitrile (E35)

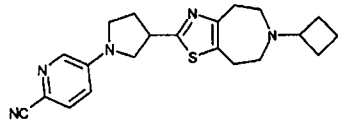


A mixture of 6-cyclobutyl-2-(3-pyrrolidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 34) (70.0mg, 0.25mmol), 5-bromo-2-cyanopyridine (54.0mg, 0.30mmol), cesium carbonate (118mg, 0.35mmol),

tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (12.0mg, 0.01mmol), and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (24.0mg, 0.04mmol) in 1,4-dioxane (4ml) was heated under argon at 100°C for 16 hours. The reaction was then acidified and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified reverse phase chromatography to afford the product (E35); MS (ES+) m/e 380 $[M+H]^+$.

Example 36

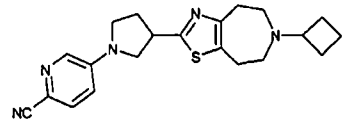
(-)-5-[3-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-pyrrolidinyl]-2-pyridinecarbonitrile (E36)



(-)-5-[3-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-pyrrolidinyl]-2-pyridinecarbonitrile (E36) was prepared by separating the enantiomers of (±)-5-[3-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-pyrrolidinyl]-2-pyridinecarbonitrile (may be prepared as described in Example 35) using chiral HPLC; MS (ES+) m/e 380 $[M+H]^+$.

Example 37

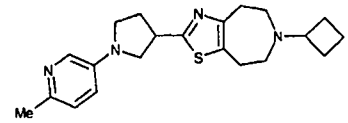
(+)-5-[3-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-pyrrolidinyl]-2-pyridinecarbonitrile (E37)



(+)-5-[3-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-pyrrolidinyl]-2-pyridinecarbonitrile (E37) was prepared by separating the enantiomers of (±)-5-[3-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-pyrrolidinyl]-2-pyridinecarbonitrile (may be prepared as described in Example 35) using chiral HPLC; MS (ES+) m/e 380 $[M+H]^+$.

Example 38

(±)-6-Cyclobutyl-2-[1-(6-methyl-3-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E38)

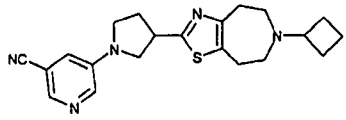


A mixture of 6-cyclobutyl-2-(3-pyrrolidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 34) (48.0mg, 0.17mmol), 5-bromo-2-methylpyridine (44.0mg, 0.26mmol), sodium *tert*-butoxide (33.0g, 0.34mmol), palladium acetate (4.00mg, 0.02mmol), and 1,1'-binaphthalene-2,2'-

diylbis(diphenylphosphane) (BINAP) (22.0mg, 0.03mmol) in 1,4-dioxane (3ml) was heated under argon at reflux for 16 hours. The reaction was then acidified and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using reverse phase chromatography to afford the product (E38); MS (ES+) m/e 369 $[M+H]^+$.

Example 39

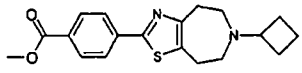
5-[3-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-pyrrolidinyl]-3-pyridinecarbonitrile (E39)



5-[3-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-pyrrolidinyl]-3-pyridinecarbonitrile (E39) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(3-pyrrolidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (maybe prepared as described in Example 34) and 5-bromo-3-pyridinecarbonitrile using an analogous process to that described in example 38; MS (ES+) m/e 380 $[M+H]^+$.

Example 40

Methyl 4-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzoate (E40)



Method A

1-Cyclobutylhexahydro-4*H*-azepin-4-one (may be prepared as described in Description 1, method B) (300mg, 1.80mmol) was dissolved in acetic acid (3ml), treated with bromine (0.09ml, 1.80mmol) and heated at 60°C under argon for 1.5 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature, evaporated under reduced pressure and azeotroped with toluene. The crude product was dissolved in ethanol (3ml), treated with methyl 4-(aminocarbonothioyl)benzoate (may be prepared as described in WO 2005011685) (280mg, 1.44mmol) and heated under reflux under argon for 3 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and left to stand overnight. The resulting solid was collected by filtration and discarded. The filtrate was diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated and the residue purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (2:98) to afford the product (E40); MS (ES+) m/e 343 $[M+H]^+$.

Method B

1-Cyclobutylhexahydro-4*H*-azepin-4-one (may be prepared as described in Description 1, method B) (400mg, 2.40mmol) was dissolved in acetic acid (3ml), treated with bromine (0.12ml, 2.40mmol) and heated at 60°C under argon for 1 hour. The mixture

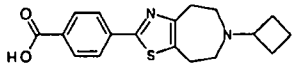
was allowed to cool to room temperature, evaporated under reduced pressure and azeotroped with toluene (x2). The crude product was dissolved in ethanol (3ml), treated with methyl 4-(aminocarbonothioyl)benzoate (may be prepared as described in WO 2005011685) (561mg, 2.90mmol) and heated under reflux under argon for 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated and the residue purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (2:98) to afford the product (E40); MS (ES+) m/e 343 $[M+H]^+$.

Method C

1-Cyclobutylhexahydro-4*H*-azepin-4-one (may be prepared as described in Description 1, method B) (346mg, 2.07mmol) was dissolved in dichloromethane (3ml), treated with bromine (0.11ml, 2.07mmol) and stirred at room temperature under argon for 2.5 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure to give a light brown solid. The crude product was suspended in ethanol (3ml), treated with methyl 4-(aminocarbonothioyl)benzoate (may be prepared as described in WO 2005011685) (485mg, 2.49mmol) and heated under reflux for 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and the resulting solid was collected by filtration and discarded. The filtrate was diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated and the residue purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (2:98) to afford the product (E40); MS (ES+) m/e 343 $[M+H]^+$.

Example 41

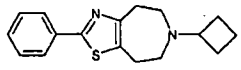
4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzoic acid (E41)



Methyl 4-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzoate (may be prepared as described in Example 40) (67mg, 0.20mmol) was dissolved in ethanol (1ml), treated with 2M sodium hydroxide solution (0.3ml, 0.60mmol) and stirred at room temperature for 3 hours. The mixture was diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated to afford the product (E41); MS (ES+) m/e 329 $[M+H]^+$.

Example 42

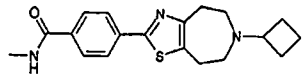
6-Cyclobutyl-2-phenyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E42)



2-(4-Bromophenyl)-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 2) (43mg, 0.12mmol), (3,5-dimethyl-4-isoxazolyl)boronic acid (20mg, 0.14mmol), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (7mg, 0.006mmol) and 0.5M aqueous sodium carbonate solution (1ml) were added together in ethanol (1ml) and the resulting mixture was heated under reflux under argon for 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature, acidified with 2M hydrochloric acid solution, applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated and the residue purified using reverse phase chromatography to afford the product (E42); MS (ES+) m/e 285 $[M+H]^+$.

Example 43

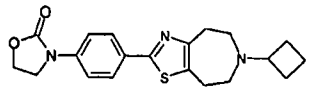
4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-*N*-methylbenzamide (E43)



1-Cyclobutylhexahydro-4*H*-azepin-4-one (may be prepared as described in Description 1, method B) (220mg, 1.32mmol) was dissolved in acetic acid (2ml), treated with bromine (0.07ml, 1.32mmol) and stirred at room temperature under argon for 6 hours. The mixture was evaporated and azeotroped with toluene. The crude product was dissolved in ethanol (2ml), treated with 4-(aminocarbonothioyl)-*N*-methylbenzamide (may be prepared as described in WO 2002046186) (384mg, 1.98mmol) and heated under reflux for 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature, the resulting solid removed by filtration and the filtrate applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated and the residue purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (4:96). The product was further purified using reverse phase chromatography to afford the product (E43); MS (ES+) m/e 342 $[M+H]^+$.

Example 44

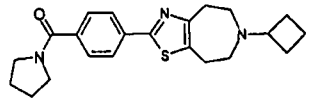
3-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (E44)



3-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (E44) was prepared from 2-(4-bromophenyl)-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 2, method B) and 1,3-oxazolidin-2-one using an analogous process to that described in example 26; MS (ES+) m/e 370 $[M+H]^+$.

Example 45

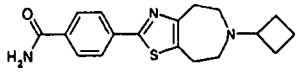
6-Cyclobutyl-2-[4-(1-pyrrolidinylcarbonyl)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E45)



4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzoic acid (may be prepared as described in Example 41) (52mg, 0.16mmol) was dissolved in dichloromethane (2ml), treated with N,N'-carbonyldiimidazole (78mg, 0.48mmol) and heated at 40°C under argon for 2 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature. Pyrrolidine (0.08ml, 0.96mmol) was added and the mixture stirred at room temperature under argon for 1.5 hours. The mixture was applied directly to a silica column and purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (3:97) to afford the product (E45); MS (ES+) m/e 382 $[M+H]^+$.

Example 46

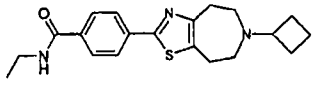
4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzamide (E46)



4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzoic acid (may be prepared as described in Example 41) (74mg, 0.23mmol) was dissolved in dichloromethane (3ml), treated with N,N'-carbonyldiimidazole (118mg, 0.69mmol) and heated at 40°C under argon for 2 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature. 0.88 Ammonia solution (0.1ml) was added and the mixture stirred at room temperature under argon for 18 hours. The solid was filtered and dissolved in a mixture of dichloromethane/methanol. The mixture was purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (7:93). The product was dissolved in methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated to afford the product (E46); MS (ES+) m/e 328 $[M+H]^+$.

Example 47

4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-*N*-ethylbenzamide (E47)

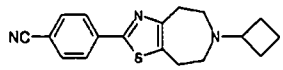


4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzoic acid (may be prepared as described in Example 41) (146mg, 0.45mmol) was dissolved in dichloromethane (3ml), treated with N,N'-carbonyldiimidazole (219mg, 1.35mmol) and heated under reflux for 2 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature. Ethylamine hydrochloride (220mg, 2.70mmol) and triethylamine (0.38ml, 2.70mmol)

were added and the mixture stirred at room temperature under argon for 18 hours. The mixture was applied directly to a silica column and purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (2:98) to afford the product (E47); MS (ES+) m/e 356 $[M+H]^+$.

Example 48

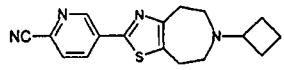
4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzonitrile (E48)



4-(5,6,7,8-Tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzonitrile (may be prepared as described in Description 10) (29mg, 0.11mmol) was dissolved in dichloromethane (2ml), treated with cyclobutanone (0.02ml, 0.22mmol), sodium triacetoxyborohydride (47mg, 0.22mmol) and acetic acid (1 drop) and the resulting mixture was stirred at room temperature under argon for 2 hours. The mixture was diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated to afford the product (E48); MS (ES+) m/e 310 $[M+H]^+$.

Example 49

5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinecarbonitrile (E49)



Method A

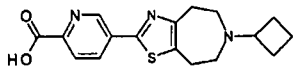
6-Cyclobutyl-2-iodo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 12) (117mg, 0.35mmol), 5-(trimethylstannanyl)-2-pyridinecarbonitrile (may be prepared as described in Description 13) (112mg, 0.42mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (37mg, 0.05mmol) were added together in dioxane (3ml) and the resulting mixture was heated under reflux under argon for 54 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated and the residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (3:97) to afford the product (E49); MS (ES+) m/e 311 $[M+H]^+$.

Method B

6-Cyclobutyl-2-iodo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 12) (100mg, 0.30mmol), 5-(trimethylstannanyl)-2-pyridinecarbonitrile (may be prepared as described in Description 13) (96mg, 0.36mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (21mg, 0.03mmol) were added together in dioxane (2ml) and the resulting mixture was heated under reflux under argon

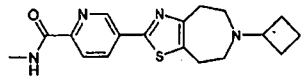
for 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature, bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (21mg, 0.03mmol) was added and the resulting mixture was heated under reflux under argon for 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated and the residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (3:97) to afford the product (E49); MS (ES+) m/e 311 $[M+H]^+$.

Example 50
5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinecarboxylic acid (E50)



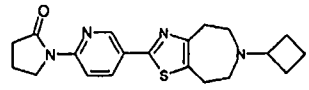
5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4 *H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinecarbonitrile (may be prepared as described in Example 49, method B) (39mg, 0.13mmol) was dissolved in ethanol (1ml), treated with 10% sodium hydroxide solution (1ml) and heated under reflux for 1 hour. The mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated to afford the product (E50); MS (ES+) m/e 330 $[M+H]^+$.

Example 51
5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-*N*-methyl-2-pyridinecarboxamide (E51)



5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinecarboxylic acid (may be prepared as described in Example 50) (40mg, 0.12mmol) was dissolved in dichloromethane (1ml), treated with N,N'-carbonyldiimidazole (39mg, 0.24mmol) and heated under reflux under argon for 2 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and stirred for 54 hours. 2M methylamine solution in tetrahydrofuran (0.24ml, 0.48mmol) was added and the mixture stirred at room temperature under argon for 1 hour. The mixture was applied directly to a silica column and purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (2:98) to afford the product (E51); MS (ES+) m/e 343 $[M+H]^+$.

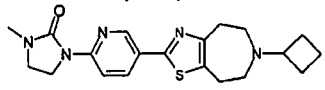
Example 52
1-[5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinyl]-2-pyrrolidinone (E52)



1-[5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinyl]-2-pyrrolidinone (E52) was prepared from 1-[5-(5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinyl]-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 18) and cyclobutanone using an analogous process to that described in Description 12; MS (ES+) m/e 369 $[M+H]^+$.

Example 53

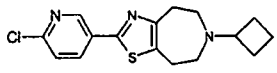
1-[5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinyl]-3-methyl-2-imidazolidinone (E53)



1-[5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinyl]-3-methyl-2-imidazolidinone (E53) was prepared from 1-methyl-3-[5-(5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinyl]-2-imidazolidinone (may be prepared as described in Description 20) and cyclobutanone using an analogous process to that described in Description 12; MS (ES+) m/e 384 $[M+H]^+$.

Example 54

2-(6-Chloro-3-pyridinyl)-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E54)



Method A

2-(6-Chloro-3-pyridinyl)-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E54) was prepared from 2-(6-chloro-3-pyridinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 21, method A) and cyclobutanone using an analogous process to that described in Description 12; MS (ES+) m/e 320 $[M+H]^+$.

Method B

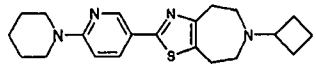
2-(6-Chloro-3-pyridinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 21, method B) (60.0mg, 0.23mmol) was dissolved in dichloromethane (3ml) and treated with acetic acid (1 drop) and cyclobutanone (0.034ml, 0.46mmol). The mixture was stirred at room temperature under argon for 10 minutes and sodium triacetoxyborohydride (98.0mg, 0.46mmol) was added. After stirring at room temperature for 1 hour the mixture was diluted with methanol and passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced to afford the product (E54); MS (ES+) m/e 320 $[M+H]^+$.

Method C

To a suspension of 2-(6-chloro-3-pyridinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (maybe prepared as described in Description 21, method C) (125mg, 0.472mmol) in dichloromethane (5mL) was added 3 drops of acetic acid, cyclobutanone (53 uL, 0.71mmol), Sodium triacetoxyborohydride (150mg, 0.71mmol). The resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 1 hour. Reaction mixture was acidified with 2M Hydrochloric acid and applied to an ion exchange cartridge (SCX), washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then evaporated *in vacuo* to afford the product (E54); MS (ES+) m/e 320 $[M+H]^+$.

Example 55

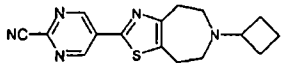
6-Cyclobutyl-2-[6-(1-piperidinyl)-3-pyridinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E55)

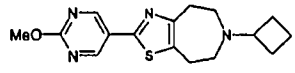


2-(6-Chloro-3-pyridinyl)-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 54) (26mg, 0.08mmol) was dissolved in toluene (2ml), treated with piperidine (0.02ml, 0.16mmol) and heated under reflux under argon for 18 hours. Piperidine (0.02ml, 0.16mmol) was added and the mixture was heated under reflux under argon for 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. The residue was dissolved in toluene, treated with piperidine (0.02ml, 0.16mmol) and heated in a microwave reactor at 150°C for 20 minutes. The mixture was heated in a microwave reactor for a further 20 minutes at 120°C. The solvent was removed under reduced pressure and the residue dissolved in piperidine (2ml) and heated under reflux for 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (2:98) to afford the product (E55); MS (ES+) m/e 369 $[M+H]^+$.

Examples 56 and 57

5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyrimidinecarbonitrile (E56) and 6-cyclobutyl-2-[2-(methyloxy)-5-pyrimidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E57)



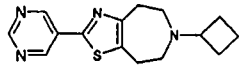


6-Cyclobutyl-2-iodo-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 12) (167mg, 0.50mmol), 5-(trimethylstannanyl)-2-pyrimidinecarbonitrile (may be prepared as described in WO 20040434358) (174mg, 0.65mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (53mg, 0.075mmol) were added together in dioxane (5ml) and the resulting mixture was heated under reflux under argon for 7 hours. Bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (18mg, 0.026mmol) was added and the mixture was heated under reflux under argon for 18 hours. The mixture

was allowed to cool to room temperature, diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (3:97). The product was further purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (2:98) to afford the products E56; MS (ES+) m/e 312 $[M+H]^+$ and E57; MS (ES+) m/e 317 $[M+H]^+$.

Example 58

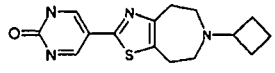
6-Cyclobutyl-2-(5-pyrimidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E58)

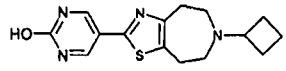


5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyrimidinecarbonitrile (may be prepared as described in Example 56) (35mg, 0.11mmol) was dissolved in formic acid (0.7ml), treated dropwise with concentrated sulfuric acid (0.7ml) and stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was heated under reflux for 1 hour and allowed to cool to room temperature. The mixture was diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated. The residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (3:97) to afford the product (E58); MS (ES+) m/e 287 $[M+H]^+$.

Example 59

5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2(1*H*)-pyrimidinone (E59)



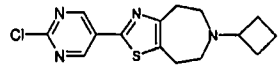


6-Cyclobutyl-2-[2-(methyloxy)-5-pyrimidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 57) was dissolved in dichloromethane (1ml), cooled in an ice batch and treated with a 1M solution of boron tribromide in dichloromethane (0.40ml, 0.40mmol) dropwise. The mixture was stirred for 20 minutes, allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. The mixture was heated under reflux for 2 hours, allowed to cool to room temperature and a 1M solution of boron tribromide in dichloromethane (0.40ml, 0.40mmol) was added and the mixture heated under reflux for 2 hours. The mixture was left to stand overnight at room temperature. The mixture was diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated. The residue was dissolved in 5M hydrochloric acid solution (2ml) and stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was heated at 50°C for 1 hour, allowed to cool to room temperature, diluted with

methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated to afford the product (E59); MS (ES+) m/e 303 $[M+H]^+$.

Example 60

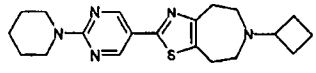
2-(2-Chloro-5-pyrimidinyl)-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E60)



5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2(1*H*)-pyrimidinone (may be prepared as described in Example 59) (30mg, 0.1mmol) was suspended in phosphorus oxychloride (0.5ml) and heated under reflux under argon for 7 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and left to stand overnight. The mixture was evaporated to afford the product (E60); MS (ES+) m/e 321 $[M+H]^+$.

Example 61

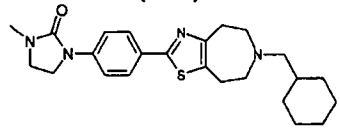
6-Cyclobutyl-2-[2-(1-piperidinyl)-5-pyrimidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E61)



2-(2-Chloro-5-pyrimidinyl)-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 60) (31mg, 0.1mmol) was dissolved in piperidine (2ml) and heated under reflux for 18 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (2:98) to afford the product (E61); MS (ES+) m/e 370 $[M+H]^+$.

Example 62

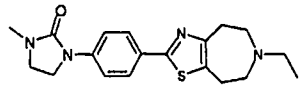
1-{4-[6-(Cyclohexylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl]phenyl}-3-methyl-2-imidazolidinone (E62)



1-{4-[6-(Cyclohexylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl]phenyl}-3-methyl-2-imidazolidinone (E62) may be prepared from 1-methyl-3-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-2-imidazolidinone (may be prepared as described in Description 8) and cyclohexanecarboxaldehyde by an analogous process to that described in Example 28; MS (ES+) m/e 425 $[M+H]^+$.

Example 63

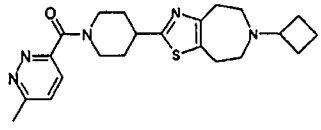
1-[4-(6-Ethyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-3-methyl-2-imidazolidinone (E63)



1-Methyl-3-[4-(5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-2-imidazolidinone (may be prepared as described in Description 8) (20mg, 0.06mmol) was dissolved in ethanol (2ml), treated with potassium carbonate (12mg, 0.09mmol) and iodoethane (0.005ml, 0.06mmol) and heated under reflux under argon for 6 hours. Iodoethane (0.001ml, 0.012mmol) and potassium carbonate (12mg, 0.09mmol) were added and the mixture heated under reflux for 18 hours. Iodoethane (0.005ml, 0.06mmol) and potassium carbonate (12mg, 0.09mmol) were added and the mixture heated under reflux for 5 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and left to stand overnight. The mixture was diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated to afford the product (E63); MS (ES+) m/e 357 $[M+H]^+$.

Example 64

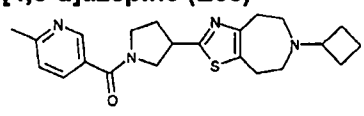
6-Cyclobutyl-2-{1-[(6-methyl-3-pyridazinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E64)



6-Methyl-3-pyridazinecarboxylic acid (may be prepared as described in J. Heterocyclic Chem, 1992, 29, 1, 93-5) (47mg, 0.34mmol), N-cyclohexylcarbodiimide, N'-methyl polystyrene (2.1mmol/g) (162mg, 0.34mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (46mg, 0.34mmol) were suspended in dimethylformamide (5ml) and stirred at room temperature under argon for 30 minutes. 6-Cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) (50mg, 0.17mmol) was added and the resulting mixture stirred at room temperature under argon for 1.5 hours. The reaction was then diluted with methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol and dichloromethane (3:97 to 5:95) to afford the product (E64); MS (ES+) m/e 412 $[M+H]^+$.

Example 65

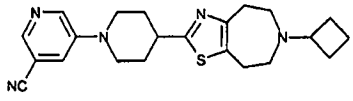
6-Cyclobutyl-2-{1-[(6-methyl-3-pyridinyl)carbonyl]-3-pyrrolidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E65)



A suspension of 6-methyl-3-pyridinecarboxylic acid (33.0mg, 0.24mmol), 1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ol (33.0mg, 0.24mmol), and N-cyclohexylcarbodiimide, N'-methyl polystyrene (2.1 mmol/g) (114mg, 0.24mmol) in dimethylformamide (3ml) was stirred at room temperature for approximately 30 minutes. After this time a solution of 6-cyclobutyl-2-(3-pyrrolidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 34) (33.0mg, 0.12mmol) in dimethylformamide (1ml) was added and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol in dichloromethane (0-4%) to afford the product (E65); MS (ES+) m/e 397 $[M+H]^+$.

Example 66

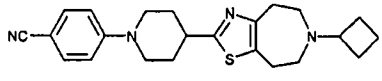
5-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]-3-pyridinecarbonitrile (E66)



A mixture of 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) (50.0mg, 0.17mmol), 5-bromo-3-pyridinecarbonitrile (37.0mg, 0.20mmol), cesium carbonate (78.0mg, 0.24mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (8.00mg, 0.009mmol) and 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (17.0 mg, 0.03 mmol) in dioxan (2ml) was heated at 100 °C overnight. The mixture was passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol in dichloromethane (0-5%) to afford the product (E66); MS (ES+) m/e 394 $[M+H]^+$.

Example 67

4-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]benzonitrile (E67)

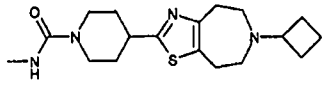


4-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]benzonitrile (E67) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) (50.0mg, 0.17mmol) and 4-bromobenzonitrile (38.0mg, 0.20mmol) using an analogous process to that described in Example 66; MS (ES+) m/e 393 $[M+H]^+$.

71

Example 68

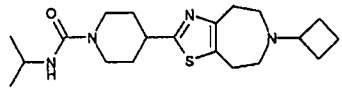
4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-*N*-methyl-1-piperidinecarboxamide (E68)



A solution of 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) (50.0mg, 0.17mmol) in dichloromethane (1ml) was added dropwise to phosgene (20% solution in toluene) (0.27ml, 0.51mmol). The resulting suspension was allowed to stir at room temperature for 90 minutes. After this time the mixture was evaporated, redissolved in dichloromethane (1ml) and treated with triethylamine (24.0µl, 0.17mmol), then added to methylamine (40% solution in water) (29µl, 0.34mmol). The mixture was allowed to stir at room temperature over the weekend, then passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol in dichloromethane (0-6%), and repurified using MDAP to afford the product (E68); MS (ES+) m/e 349 $[M+H]^+$.

Example 69

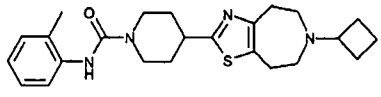
4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-*N*-(1-methylethyl)-1-piperidinecarboxamide (E69)



4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-*N*-(1-methylethyl)-1-piperidinecarboxamide (E69) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) (50.0mg, 0.17mmol) and isopropylamine (29µl, 0.34mmol) using an analogous process to that described in Example 68; MS (ES+) m/e 377 $[M+H]^+$.

Example 70

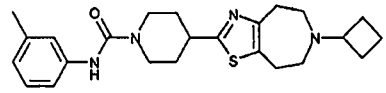
4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-*N*-(2-methylphenyl)-1-piperidinecarboxamide (E70)



4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-*N*-(2-methylphenyl)-1-piperidinecarboxamide (E70) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) (50.0mg, 0.17mmol) and 2-methylaniline (36µl, 0.34mmol) using an analogous process to that described in Example 68; MS (ES+) m/e 425 $[M+H]^+$.

Example 71

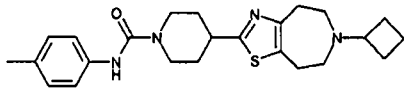
4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-*N*-(3-methylphenyl)-1-piperidinecarboxamide (E71)



4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-*N*-(3-methylphenyl)-1-piperidinecarboxamide (E71) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) (50.0mg, 0.17mmol) and 3-methylaniline (36µl, 0.34mmol) using an analogous process to that described in Example 68; MS (ES+) m/e 425 $[M+H]^+$.

Example 72

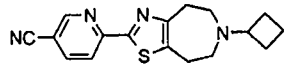
4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-*N*-(4-methylphenyl)-1-piperidinecarboxamide (E72)



4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-*N*-(4-methylphenyl)-1-piperidinecarboxamide (E72) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) (50.0mg, 0.17mmol) and 4-methylaniline (36µl, 0.34mmol) using an analogous process to that described in Example 68; MS (ES+) m/e 425 $[M+H]^+$.

Example 73

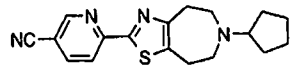
6-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-3-pyridinecarbonitrile (E73)



To a suspension of 6-(5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-3-pyridinecarbonitrile (may be prepared as described in Description 24) (33.0mg, 0.13mml) in dichloromethane (2ml) and acetic acid (2 drops) was added cyclobutanone (14.0µl, 0.19mmol) and the resulting mixture allowed to stir at room temperature for approximately 10 minutes. After this time sodium triacetoxyborohydride (40.0mg, 0.19mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 2.5 hours. The mixture was diluted with methanol and passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol in dichloromethane (0-5%), and repurified using MDAP to afford the product (E73); MS (ES+) m/e 311 $[M+H]^+$.

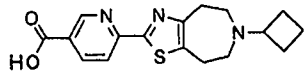
73

Example 74
6-(6-Cyclopentyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-3-pyridinecarbonitrile (E74)



To a suspension of 6-(5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-3-pyridinecarbonitrile (may be prepared as described in Description 24) (33.0mg, 0.13mml) in dichloromethane (2ml) and acetic acid (2 drops) was added cyclopentanone (17.0µl, 0.19mmol) and the resulting mixture allowed to stir at room temperature for approximately 10 minutes. After this time sodium triacetoxyborohydride (40.0mg, 0.19mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 2.5 hours. A further portion of cyclopentanone (17.0µl, 0.19mmol) and sodium triacetoxyborohydride (40.0mg, 0.19mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 30 minutes. The mixture was diluted with methanol and passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol in dichloromethane (0-5%), and repurified using MDAP to afford the product (E74); MS (ES+) m/e 325 $[M+H]^+$.

Example 75
6-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-3-pyridinecarboxylic acid (E75)

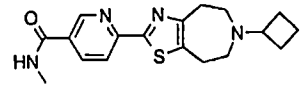


To a solution of 6-[6-(trifluoroacetyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl]-3-pyridinecarbonitrile (may be prepared as described in Description 23) (27.0mg, 0.08mmol) in methanol (2ml) and water (1ml) was added potassium carbonate (52.0mg, 0.38mmol) and the resulting mixture allowed to stir at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was acidified with 2M HCl and passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then combined and evaporated to afford a 2:1 mixture of methyl 6-(5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-3-pyridinecarboxylate and 6-(5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-3-pyridinecarbonitrile. The mixture was suspended in dichloromethane (2ml) and acetic acid (1 drop). To this suspension was added cyclobutanone (16µl, 0.22mmol), followed by sodium triacetoxyborohydride (46.0mg, 0.22mmol). The resulting mixture was allowed to stir at room temperature overnight. The mixture was quenched with methanol and passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then combined and evaporated to afford a 2:1 mixture of methyl 6-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-

d]azepin-2-yl)-3-pyridinecarboxylate and 6-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-3-pyridinecarbonitrile. The mixture was dissolved in formic acid (1ml), treated with concentrated hydrochloric acid (1ml) and heated at reflux for 1 hour. The reaction mixture was evaporated and azeotroped with toluene and ethanol to afford the product (E75); MS (ES+) m/e 330 $[M+H]^+$.

Example 76

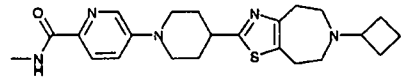
6-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-*N*-methyl-3-pyridinecarboxamide (E76)



A mixture of 6-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-3-pyridinecarboxylic acid (may be prepared as described in Example 75) (20.0mg, 0.06mmol), 1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ol (16.0mg, 0.12mmol), and N-cyclohexylcarbodiimide, N'-methyl polystyrene (2.1 mmol/g) (57.0mg, 0.12mmol) in dimethylformamide (2ml) was stirred at room temperature for approximately 30 minutes. After this time a 40% solution of methylamine in water (10µl, 0.12mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. A further portion of a 40% solution of methylamine in water (10µl, 0.12mmol) was added and the reaction mixture stirred at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol in dichloromethane (0-5%) to afford the product (E76); MS (ES+) m/e 343 $[M+H]^+$.

Example 77

5-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]-*N*-methyl-2-pyridinecarboxamide (E77)



6-Cyclobutyl-2-{1-[6-(1*H*-imidazol-1-ylcarbonyl)-3-pyridinyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 23) (49.0mg, 0.25mmol) was dissolved in dichloromethane (3ml) and treated with a 2M solution of methylamine in THF (0.50ml, 1.00mmol) and stirred at room temperature for 2.5 hours. The mixture was purified directly using silica gel chromatography, eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol in dichloromethane (0-7%). The product was re-purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of 2M ammonia/methanol in dichloromethane (3%) to afford the product (E77); MS (ES+) m/e 426 $[M+H]^+$.

Examples 78-93 (E78-E93)

Examples 78 to 93 (E78–E93) may be prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in

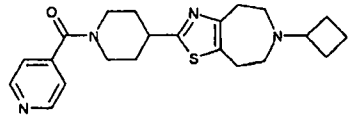
Example 7) and the appropriate carboxylic acid by an analogous process to that described in Example 8.

Example	Carboxylic Acid	MS (ES+)
6-Cyclobutyl-2-{1-[(2-methylphenyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E78)	2-Methylbenzoic acid	m/e 410 $[M+H]^+$.
6-Cyclobutyl-2-{1-[(3-methyl-1*H*-pyrazol-5-yl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E79)	3-Methyl-1*H*-pyrazole-5-carboxylic acid	m/e 400 $[M+H]^+$.
2-{1-[(4-Chlorophenyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E80)	4-Chlorobenzoic acid	m/e 430 $[M+H]^+$.
2-{1-[(3-Chlorophenyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E81)	3-Chlorobenzoic acid	m/e 430 $[M+H]^+$.
6-Cyclobutyl-2-{1-[(3-methylphenyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E82)	3-Methylbenzoic acid	m/e 410 $[M+H]^+$.
6-Cyclobutyl-2-{1-[(3-methyl-2-pyridinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E83)	3-Methyl-2-pyridinecarboxylic acid	m/e 411 $[M+H]^+$.
6-Cyclobutyl-2-[1-(1*H*-pyrazol-3-ylcarbonyl)-4-piperidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E84)	1*H*-Pyrazole-3-carboxylic acid	m/e 386 $[M+H]^+$.
6-Cyclobutyl-2-{1-[(1,4-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E85)	1,4-Dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid	m/e 414 $[M+H]^+$.
6-Cyclobutyl-2-{1-[(1-methyl-1*H*-pyrrol-2-yl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E86)	1-Methyl-1*H*-pyrrole-2-carboxylic acid	m/e 399 $[M+H]^+$.
6-Cyclobutyl-2-{1-[(1-methyl-1*H*-imidazol-5-yl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-	1-Methyl-1*H*-imidazole-5-carboxylic acid	m/e 400 $[M+H]^+$.

[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E87)		
6-Cyclobutyl-2-{1-[(1,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-3-yl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E88)	1,5-Dimethyl-1*H*-pyrazole-3-carboxylic acid	m/e 414 $[M+H]^+$.
6-Cyclobutyl-2-{1-[(1-methyl-1*H*-imidazol-4-yl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E89)	1-Methyl-1*H*-imidazole-4-carboxylic acid	m/e 400 $[M+H]^+$.
6-Cyclobutyl-2-[1-(2-pyridinylcarbonyl)-4-piperidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E90)	2-Pyridinecarboxylic acid	m/e 397 $[M+H]^+$.
6-Cyclobutyl-2-[1-(3-pyridinylcarbonyl)-4-piperidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E91)	3-Pyridinecarboxylic acid	m/e 397 $[M+H]^+$.
6-Cyclobutyl-2-{1-[(6-methyl-2-pyrazinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E92)	6-Methyl-2-pyrazinecarboxylic acid (may be prepared as described in Description 25)	m/e 412 $[M+H]^+$.
6-Cyclobutyl-2-{1-[(2-methyl-4-pyridinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E93)	2-Methyl-4-pyridinecarboxylic acid (may be prepared as described in Description 26)	m/e 411 $[M+H]^+$.

Example 94

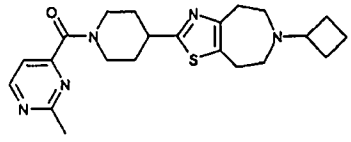
6-Cyclobutyl-2-[1-(4-pyridinylcarbonyl)-4-piperidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E94)



2-[1-(4-Pyridinylcarbonyl)-4-piperidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 28) (12.0mg, 0.035mmol) was dissolved in dichloromethane (4ml) and treated with cyclobutanone (5.00µl, 0.07mmol) and acetic acid (1 drop) and stirred at room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (15.0mg, 0.07mmol) was added and the mixture stirred for 2 hours. The mixture was diluted with methanol and passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The product containing fractions were then reduced to afford the product (E94); MS (ES+) m/e 397 $[M+H]^+$.

Example 95

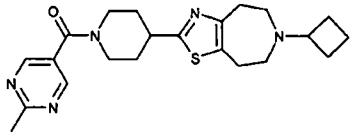
6-Cyclobutyl-2-{1-[(2-methyl-4-pyrimidinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E95)



A mixture of 2-methyl-4-pyrimidinecarboxylic acid (may be prepared as described in Description 31) (30.0mg, 0.22mmol), 1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ol (29.0mg, 0.22mmol), and N-cyclohexylcarbodiimide, N'-methyl polystyrene (2.1 mmol/g) (105mg, 0.22mmol) in dimethylformamide (3ml) was stirred at room temperature for 30 minutes. After this time a solution of 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) (43.0mg, 0.15mmol) in dimethylformamide (3ml) was added and the resulting mixture stirred at room temperature for 5 hours. The mixture was diluted with methanol and passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (5%) to afford the product (E95); MS (ES+) m/e 412 $[M+H]^+$.

Example 96

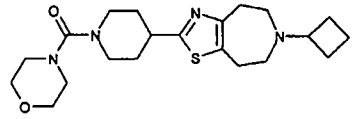
6-Cyclobutyl-2-{1-[(2-methyl-5-pyrimidinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E96)



6-Cyclobutyl-2-{1-[(2-methyl-5-pyrimidinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E96) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) (30.0mg, 0.10mmol) and 2-methyl-5-pyrimidinecarboxylic acid (may be prepared as described in Description 34) (20.0mg, 0.15mmol) using an analogous process to that described in Example 95; MS (ES+) m/e 412 $[M+H]^+$.

Example 97

6-Cyclobutyl-2-[1-(4-morpholinylcarbonyl)-4-piperidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E97)

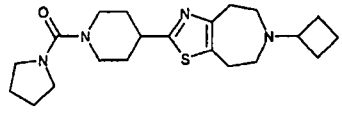


6-Cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) (50.0mg, 0.17mmol) was dissolved in

dichloromethane (6ml). 4-morpholinecarbonyl chloride (40.0µl, 0.34mmol) and triethylamine (47.0µl, 0.34mmol) were added and the mixture stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with methanol and passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (0-5%) to afford the product (E97); MS (ES+) m/e 405 $[M+H]^+$.

Example 98

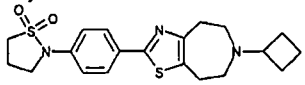
6-Cyclobutyl-2-[1-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-4-piperidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E98)



6-Cyclobutyl-2-[1-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-4-piperidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E98) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) (50.0mg, 0.17mmol) and 1-pyrrolidinecarbonyl chloride (38.0µl, 0.34mmol) using an analogous process to that described in Example 97; MS (ES+) m/e 389 $[M+H]^+$.

Example 99

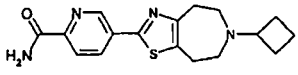
6-Cyclobutyl-2-[4-(1,1-dioxido-2-isothiazolidinyl)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E99)



A mixture of 2-(4-bromophenyl)-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 2) (57.0mg, 0.16mmol), isothiazolidine 1,1-dioxide (38.0mg, 0.31mmol), cesium carbonate (78.0mg, 0.24mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (7.00mg, 0.008mmol), and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethyl-xanthene (Xantphos) (14.0mg, 0.024mmol) in 1,4-dioxane (3ml) was heated under argon at 106°C for 3 hours. The reaction was then cooled to room temperature, diluted with methanol and passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (1-2.5%) to afford the product (E99); MS (ES+) m/e 404 $[M+H]^+$.

Example 100

5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinecarboxamide (E100)

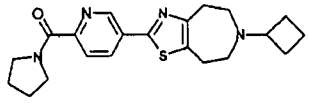


79

5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinecarboxylic acid (may be prepared as described in Example 50) (130mg, 0.40mmol) was dissolved in dichloromethane (3ml), treated with N,N'-carbonyldiimidazole (128mg, 0.79mmol) and stirred at room temperature for 5 hours, then for 2 days. A further portion of N,N'-carbonyldiimidazole (64.0mg, 0.40mmol) was added and the mixture was heated at 40 °C for 1 hour. The mixture was evaporated, and a third of the residue redissoved in dichloromethane (3ml) and treated with 0.880 ammonia (0.023ml, 1.20mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was then purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (3%) to afford the product (E100); MS (ES+) m/e 329 $[M+H]^+$.

Example 101

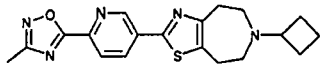
6-Cyclobutyl-2-[6-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-3-pyridinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E101)



6-Cyclobutyl-2-[6-(1-pyrrolidinylcarbonyl)-3-pyridinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E101) was prepared from 5-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinecarboxylic acid (may be prepared as described in Example 50) and pyrrolidine using using an analogous process to that described in Example 100; MS (ES+) m/e 383 $[M+H]^+$.

Example 102

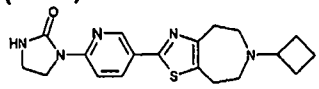
6-Cyclobutyl-2-[6-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)-3-pyridinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E102)



5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinecarboxylic acid (may be prepared as described in Example 50) (130mg, 0.40mmol) was dissolved in dichloromethane (3ml), treated with N,N'-carbonyldiimidazole (128mg, 0.79mmol) and stirred at room temperature for 5 hours, then for 2 days. A further portion of N,N'-carbonyldiimidazole (64.0mg, 0.40mmol) was added and the mixture was heated at 40 °C for 1 hour. The mixture was evaporated, a third redissolved in toluene (3ml) and treated with (1*Z*)-*N*-hydroxyethanimidamide (may be prepared as described in Description 35) (88.0mg, 1.20mmol). The mixture was stirred and heated at reflux for 4 hours. Allowed to cool to room temperature and purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (4%) to afford the product (E102); MS (ES+) m/e 368 $[M+H]^+$.

Example 103

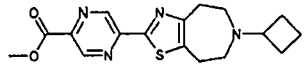
1-[5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-2-pyridinyl]-2-imidazolidinone (E103)



2-(6-Chloro-3-pyridinyl)-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 54, method B) (54.0mg, 0.17mmol), 2-imidazolidinone (88.0mg, 1.02mmol), cesium carbonate (83.0mg, 0.26mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (7.80mg, 0.009mmol), and 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethyl-xanthene (Xantphos) (15.0mg, 0.026mmol) in 1,4-dioxane (3ml) was heated at reflux under argon for 4 hours. The reaction was then cooled to room temperature, evaporated and diluted with methanol and passed down an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using silica gel chromatography, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (3%), the re-purified using MDAP to afford the product (E103); MS (ES+) m/e 370 $[M+H]^+$.

Example 104

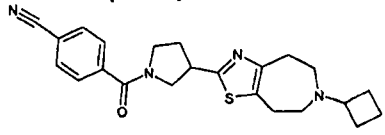
Methyl 5-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-2-pyrazinecarboxylate (E104)



Methyl 5-(trimethylstannanyl)-2-pyrazinecarboxylate (may be prepared as described in Description 36) (227mg, 0.753mmol), 6-cyclobutyl-2-iodo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (maybe prepared as described in Description 12, method B) (210mg 0.628mmol) and bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (25 mg, 5%mol) were dissolved in 10ml of dioxan. The resulting mixture was heated under reflux under argon overnight. A further quantity of bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (25 mg, 5%mol) was added and the reaction was heated under reflux under argon for another 8 hours. After this time the reaction mixture was applied to an ion exchange cartridge (SCX), washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then evaporated *in vacuo*. The crude mixture was purified using silica gel chromatography and preparative reverse phase HPLC to afford the product (E104); MS (ES+) m/e 345 $[M+H]^+$.

Example 105

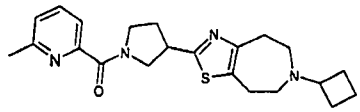
4-{[3-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-1-pyrrolidinyl]carbonyl}benzonitrile (E105)



4-{[3-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-1-pyrrolidinyl]carbonyl}benzonitrile (E105) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(3-pyrrolidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (maybe prepared as described in Example 34) and 4-cyanobenzoic acid using an analogous process to that described in example 8; MS (ES+) m/e 407 [M+H]+.

Example 106

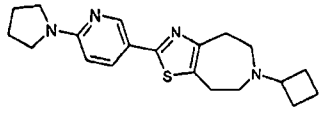
6-Cyclobutyl-2-{1-[(6-methyl-2-pyridinyl)carbonyl]-3-pyrrolidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine) (E106)



6-Cyclobutyl-2-{1-[(6-methyl-2-pyridinyl)carbonyl]-3-pyrrolidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine) (E106) was prepared from 6-cyclobutyl-2-(3-pyrrolidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (maybe prepared as described in Example 34) and 6-methyl-2-pyridinecarboxylic acid using an analogous process to that described in example 8; MS (ES+) m/e 397 [M+H]+.

Example 107

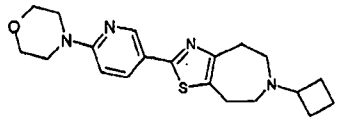
6-Cyclobutyl-2-[6-(1-pyrrolidinyl)-3-pyridinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (E107)



2-(6-Chloro-3-pyridinyl)-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (maybe prepared as described in Example 54, method C) (37.8mg, 0.118mmol), pyrrolidine (50 uL, 0.59mmol) and potassium carbonate (82mg, 0.59mmol) were dissolved in 1 ml of dimethylformamide. The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After this time the reaction was warmed to 60 ^{0}C overnight. The reaction was allowed to cool down, acidified with 2M hydrochloric acid and applied to an ion exchange cartridge (SCX), washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The methanolic fractions were combined, evaporated *in vacuo* and applied to another ion exchange cartridge (SCX), washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions from both cartridges were then evaporated *in vacuo* and the crude material purified using silica gel chromatography, preparative reverse phase HPLC, ion exchange cartridge (SCX) and distillation with dichloromethane to afford the product (E107); MS (ES+) m/e 355 $[M+H]^{+}$.

Example 108

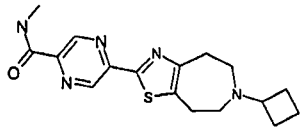
6-Cyclobutyl-2-[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (E108)



2-(6-Chloro-3-pyridinyl)-6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (may be prepared as described in Example 54, method C) (60mg, 0.189mmol) was dissolved in neat morpholine (1 mL), The resulting mixture was stirred at 100 ^{0}C overnight. The reaction was allowed to cool down, azeotroped with toluene and applied to an ion exchange cartridge (SCX), washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then evaporated *in vacuo* and crude material purified using silica gel chromatography to afford the product (E108); MS (ES+) m/e 371 $[M+H]^+$.

Example 109

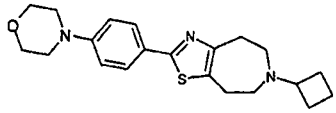
5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-N-methyl-2-pyrazinecarboxamide (E109)



Methyl 5-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)-2-pyrazinecarboxylate (may be prepared as described in Example 104) (30mg, 0.087mmol) was dissolved in 1ml of dry tetrahydrofuran and magnesium chloride (4.15mg, 0.044 mmol) and a 2M solution of methylamine in tetrahydrofuran (131µl, 0.261mmol) were added. The resulting mixture was stirred at room temperature for 6 hours. After this time a further portion of a 2M solution of methylamine in tetrahydrofuran (131µl, 0.261mmol) was added and the mixture was left stirring overnight. The volatiles were removed under reduce pressure and the reaction was dissolved in methanol and applied to an ion exchange cartridge (SCX), washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then evaporated *in vacuo* and crude material purified using silica gel chromatography, preparative reverse phase HPLC ans ion exchange cartridge (SCX) to afford the product (E109); MS (ES+) m/e 344 $[M+H]^+$.

Example 110

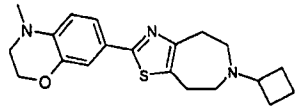
6-Cyclobutyl-2-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (E110)



6-Cyclobutyl-2-iodo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (may be prepared as described in Description 12) (90mg, 0.27mmol), 4-[4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl]morpholine (94mg,0.324 mmol),

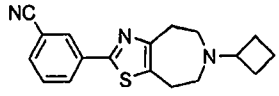
bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (19 mg, 10%mol) and sodium carbonate (106 mg, 1.0 mmol) were added together in dioxan (2 ml) and water (0.5 ml) and the resulting mixture was heated under reflux under argon for 2 hours. After this time the reaction mixture was allowed to cool down, acidified to pH=1 with 2N hydrochloric acid, applied to an ion exchange cartridge (SCX), washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then evaporated *in vacuo* and the crude material purified using silica gel chromatography to afford the product (E110); MS (ES+) m/e 370 $[M+H]^+$.

Example 111
6-Cyclobutyl-2-(4-methyl-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-7-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (E111)



6-Cyclobutyl-2-iodo-5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepine (maybe prepared as described in Description 12) (89mg, 0.266mmol), 4-methyl-7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazine (89mg,0.32 mmol), bis(triphenylphosphine)palladium (II) chloride (19 mg, 10%mol) and sodium carbonate (106 mg, 1.0 mmol) were added together in dioxan (2 ml) and water (0.5 ml) and the resulting mixture was heated under reflux under argon overnight. After this time the reaction mixture was allowed to cool down, acidified with 2N hydrochloric acid, applied to an ion exchange cartridge (SCX), washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then evaporated *in vacuo* and crude material purified using silica gel chromatography and preparative reverse phase HPLC and ion exchange cartridge (SCX) to afford the product (E111); MS (ES+) m/e 356 $[M+H]^+$.

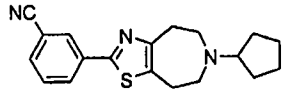
Example 112
3-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzonitrile (E112)



A mixture of 3-(5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzonitrile (may be prepared as described in Description 37) (50 mg, 0.2 mmol), cyclobutanone (14 µl, 0.4 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (86 mg, 0.4 mmol) in dichloromethane (2 ml) was treated with acetic acid (1 drop) and stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was purified on a 5g SCX ion exchange cartridge eluting with methanol and then 2M ammonia in methanol. The basic fractions were combined and evaporated. The residue was purified by chromatography on silica eluting with 5-95 2M ammonia in methanol in dichloromethane. Fractions containing the product were combined and evaporated to afford the title compound (E112); MS (ES+) m/e 310 $[M+H]^+$.

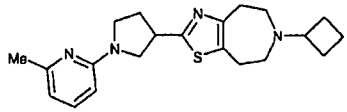
84

Example 113
3-(6-Cyclopentyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzonitrile (E113)



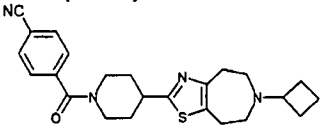
3-(6-Cyclopentyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzonitrile (E113) may be prepared from 3-(5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzonitrile (may be prepared as described in Description 37) in the same manner as 3-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)benzonitrile (E112) substituting cyclopentanone for cyclobutanone. MS (ES+) m/e 324 $[M+H]^+$.

Example 114
(±)-6-Cyclobutyl-2-[1-(6-methyl-2-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (E114)



A mixture of 6-cyclobutyl-2-(3-pyrrolidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 34) (48.0mg, 0.17mmol), 2-bromo-6-methylpyridine (44.0mg, 0.26mmol), sodium *tert*-butoxide (33.0mg, 0.34mmol), palladium acetate (4.00mg, 0.02mmol), and 1,1'-binaphthalene-2,2'-diylbis(diphenylphosphane) (BINAP) (22.0mg, 0.04mmol) in 1,4-dioxane (3ml) was heated under argon at reflux for 16 hours. The reaction was then acidified and applied to an ion exchange cartridge (SCX), washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were then reduced and purified using reverse phase chromatography to afford the product (E114); MS (ES+) m/e 369 $[M+H]^+$.

Example 115
4-{[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]carbonyl}benzonitrile (E115)

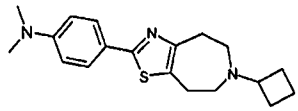


A suspension of 4-cyanobenzoic acid (0.073g, 0.5mmol), 1*H*-1,2,3-benzotriazol-1-ol (0.067g, 0.5mmol), and N-cyclohexylcarbodiimide, N'-methyl polystyrene (2.1 mmol/g) (0.47g, 1mmol) in dimethylformamide (2ml) was stirred at room temperature for 20 minutes. After this time a solution of 6-cyclobutyl-2-(4-piperidinyl)-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 7) (0.05g, 0.5mmol) in dimethylformamide (0.5ml) was added and the resulting mixture stirred at room temperature for 2 hours. The reaction was then applied to an ion exchange cartridge (SCX) and washed with methanol and then a 2M ammonia in methanol

solution. The basic fractions were then reduced and purified using silica gel chromatography to afford the product (E115) (0.03g); MS (ES+) m/e 421 $[M+H]^+$.

Example 116

4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-*N*,*N*-dimethylaniline (E116)



4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-*N*,*N*-dimethylaniline (E116) was prepared from N,N-dimethyl-4-(5,6,7,8-tetrahydro-4H-[1,3]thiazolo[4,5-d]azepin-2-yl)aniline (may be prepared as described in Description 38) using an analogous process to that described in Example 54, method C; MS (ES+) m/e 328 [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.

Abbreviations

SCX	strong cation exchange
Dioxane/dioxan	1,4-dioxane

Biological Data

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

(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 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 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: 5,364,791; 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 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 2x10e6 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 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). Approximately 1x 10e7 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 expand before reanalysis for receptor expression via antibody and ligand binding studies. One clone, 3H3, was selected for membrane preparation.

(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 homogenisation buffer (50mM N-2-hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid (HEPES), 1mM ethylenediamine tetra-acetic acid (EDTA), pH 7.4 with KOH, supplemented with 10e-6M leupeptin (acetyl-leucyl-leucyl-arginal; Sigma L2884), 25μg/ml bacitracin (Sigma B0125), , 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 homogenisation buffer (4X the volume of the original cell pellet) 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 -80°C.

(iii) Generation of histamine H1 cell line

The human H1 receptor was cloned using known procedures described in the literature [Biochem. Biophys. Res. Commun. 1994, 201(2), 894]. Chinese hamster ovary cells stably expressing the human H1 receptor were generated according to known procedures described in the literature [Br. J. Pharmacol. 1996, **117**(6), 1071].

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

(I) Histamine H3 functional antagonist assay

For each compound being assayed, in a solid white 384 well plate, is added:-

(a) 0.5µl of test compound diluted to the required concentration in DMSO (or 0.5µl DMSO as a control);

(b) 30µl bead/membrane/GDP mix prepared by mixing Wheat Germ Agglutinin Polystyrene LeadSeeker® (WGA PS LS) scintillation proximity assay (SPA) beads with membrane (prepared in accordance with the methodology described above) and diluting in assay buffer (20mM N-2-Hydroxyethylpiperazine-N'-2-ethanesulfonic acid (HEPES) + 100mM NaCl + 10mM $MgCl_2$, pH7.4 NaOH) to give a final volume of 30µl which contains 5µg protein and 0.25mg bead per well, incubating at room temperature for 60 minutes on a roller and, just prior to addition to the plate, adding 10µM final concentration of guanosine 5' diphosphate (GDP) (Sigma; diluted in assay buffer);

(c) 15µl 0.38nM [^{35}S]-GTPγS (Amersham; Radioactivity concentration=37MBq/ml; Specific activity=1160Ci/mmol), histamine (at a concentration that results in the final assay concentration of histamine being EC_{80}).

After 2-6 hours, the plate is centrifuged for 5 min at 1500 rpm and counted on a Viewlux counter using a 613/55 filter for 5 min/plate. Data is analysed using a 4-parameter logistical equation. Basal activity used as minimum i.e. histamine not added to well.

(II) Histamine H1 functional antagonist assay

The histamine H1 cell line was seeded into non-coated black-walled clear bottom 384-well tissue culture plates in alpha minimum essential medium (Gibco /Invitrogen, cat no. 22561-021), supplemented with 10% dialysed foetal calf serum (Gibco/Invitrogen cat no. 12480-021) and 2 mM L-glutamine (Gibco/Invitrogen cat no 25030-024) and maintained overnight at 5% CO_2, 37°C.

Excess medium was removed from each well to leave 10µl. 30µl loading dye (250µM Brilliant Black, 2µM Fluo-4 diluted in Tyrodes buffer + probenecid (145 mM NaCl, 2.5 mM KCl, 10mM HEPES, 10mM D-glucose, 1.2 mM $MgCl_2$, 1.5 mM $CaCl_2$, 2.5 mM probenecid, pH adjusted to 7.40 with NaOH 1.0 M)) was added to each well and the plates were incubated for 60 minutes at 5% CO_2, 37°C.

10µl of test compound, diluted to the required concentration in Tyrodes buffer + probenecid (or 10µl Tyrodes buffer + probenecid as a control) was added to each well and the plate incubated for 30 min at 37°C, 5% CO_2. The plates were then placed into a FLIPR™ (Molecular Devices, UK) to monitor cell fluorescence (λ_{ex}= 488 nm, λ_{EM}= 540 nm) in the manner described in Sullivan *et al.* (In: Lambert DG (ed.), Calcium Signaling Protocols, New Jersey: Humana Press, 1999, 125-136) before and after the addition of 10µl histamine at a concentration that results in the final assay concentration of histamine being EC_{80}.

Functional antagonism is indicated by a suppression of histamine induced increase in fluorescence, as measured by the FLIPR™ system (Molecular Devices). By means of concentration effect curves, functional affinities are determined using standard pharmacological mathematical analysis.

Results

The hydrochloride salts of Examples E1--E5, E8-E20, E22, E24-E32, E35-E39, E42-E49, E51-E53, E55-E58, E61-E74, E76-E103, E105-E106, E108-E110 and E112-E116 were tested in the histamine H3 functional antagonist assay. The results are expressed as functional pK_i (fpK_i) values. A functional pKi is the negative logarithm of the antagonist equilibrium dissociation constant as determined in the H3 functional antagonist assay using membrane prepared from cultured H3 cells. The results given are averages of a number of experiments. These compounds exhibited fpK_i values > 7.5. More particularly, the hydrochloride salts of E3, E5, E8, E11-E20, E22, E24-E32, E35-E39, E43-E44, E48, E51-E53, E55, E66-E67, E70, E77-E83, E85, E88, E90, E92-E93, E95, E99-E100, E103, E105, E108, E110, E114 and E116 exhibited fpK_i values > 8.9. Most particularly, the hydrochloride salts of E3, E11, E13, E20, E22, E26, E28, E32, E36, E44, E52-E53, E67, E78, E81 and E114 exhibited fpK_i values ≥ 9.5.

The hydrochloride salts of Examples E107 and E110 were also tested in the histamine H3 functional antagonist assay and exhibited fpK_i values of < 8.1 and < 7.81 respectively.

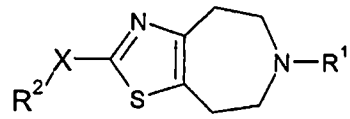
The hydrochloride salts of Examples E1--E5, E8-E20, E22, E24-E32, E35-E39, E42-E49, E51-E53, E55-E58, E61-E74, E76-E103 and E105-E115 were tested in the histamine H1 functional antagonist assay. The results are expressed as functional pK_i (fpK_i) values and are averages of a number of experiments. The functional pKi may be derived from the negative logarithm of the pIC50 (concentration producing 50% inhibition) in the H1 functional antagonist assay according to the Cheng-Prusoff equation

(Cheng, Y.C. and Prusoff, W. H., 1973, Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108.). All compounds tested exhibited fpK_I values <5.6.

90

CLAIMS

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



(I)

wherein:

R^1 represents $-C_{2-6}$ alkyl, $-C_{1-3}$ alkyl-C_{3-8} cycloalkyl or $-C_{3-7}$ cycloalkyl, wherein the cycloalkyl groups may be optionally substituted by C_{1-3} alkyl;

X represents aryl, heteroaryl or heterocyclyl;

R^2 represents hydrogen, halogen, hydroxy, cyano, nitro, =O, $-NR^8R^9$, -Y-H, -Y-C_{1-6} alkyl, -Y-C_{3-8} cycloalkyl, -Y-C_{1-6}alkylC_{3-8}cycloalkyl, -Y-aryl, -Y-heterocyclyl, -Y-heteroaryl, -Y-C_{1-6} alkyl-aryl, -C_{1-6} alkyl-Y-H, -C_{1-6} alkyl-Y-C_{1-6} alkyl, -C_{1-6} alkyl-Y-C_{3-8} cycloalkyl, -C_{1-6} alkyl-Y-C_{1-6}alkylC_{3-8}cycloalkyl, -C_{1-6} alkyl-Y-aryl, -C_{1-6} alkyl-Y-heterocyclyl and -C_{1-6} alkyl-Y-heteroaryl, wherein R^8 and R^9 are independently selected from the group consisting of hydrogen and methyl;

Y represents a bond, C_{1-6} alkyl, CO, CO_2, $CONR^3$, NR^3CO, O, S, SO, SO_2, -SO_2-O-, SO_2N R^3, NR^3SO_2, $OCONR^3$, NR^3CO_2 or NR^3CONR^4 (wherein R^3 and R^4 independently represent hydrogen -C_{1-6} alkyl, -C_{3-8} cycloalkyl, -C_{1-6} alkylC_{3-8} cycloalkyl, -aryl, -heterocyclyl or –heteroaryl);

wherein said aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of X may optionally be substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, amino, nitro, =O, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy or haloC_{1-6} alkyl;

wherein said alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, cyano, nitro, =O, or a group $-R^5$, $-OR^5$, $-OC_{1-6}$ alkyl-R^6, - C_{1-6} alkyl-OR^6, $-CO_2R^5$, $-COR^5$, COR^5R^6, $-C_{1-6}$ alkyl-COR^5, $-SHR^5$, $-SO_2R^5$, $-SOR^5$, $-OSO_2R^5$, - C_{1-6} alkyl-SO_2R^6, -C_{1-6} alkyl-$NR^5SO_2R^6$, -C_{1-6} alkyl-$SO_2NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, $-C_{1-6}$ alkyl-NR^5R^6, $-C_{3-8}$ cycloalkyl-NR^5R^6, $-CONR^5R^6$, -NR^5COR^6, $-C_{1-6}$ alkyl-NR^5COR^6, $-C_{1-6}$ alkyl-$CONR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, $-OCONR^5R^6$, -$NR^5CO_2R^6$, $-NR^7CONR^5R^6$ or $-SO_2NR^5R^6$ (wherein R^5, R^6 and R^7 independently represent hydrogen, C_{1-6} alkyl, -C_{3-8} cycloalkyl, -C_{1-6} alkyl-C_{3-8} cycloalkyl, aryl, heterocyclyl or heteroaryl or wherein $-NR^5R^6$ may represent a nitrogen containing heterocyclyl group) provided that where R^1 represents -C_{2-6} alkyl or -C_{1-3} alkyl-C_{3-8} cycloalkyl, the alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may not be substituted with $-CO_2R^5$;

wherein R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 may be optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of halogen, hydroxy, cyano, amino, nitro, =O, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy or haloC_{1-6} alkyl; and
provided that the aryl and heteroaryl groups of X, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 and R^7 may only be substituted by =O if the substituted group is aromatic;
or solvates thereof.

2. A compound according to claim 1 wherein R^1 represents C_{3-7} cycloalkyl.

3. A compound according to claim 2, wherein R^1 represents cyclobutyl.

4. A compound according to any preceding claim, wherein R^2 represents
-hydrogen;
-halogen;
-cyano;
=O;
-Y-H;
-Y-C_{1-6}alkyl;
-Y-aryl;
-Y-heterocyclyl; or
-Y-heteroaryl..

5. A compound according to any preceding claim, wherein Y is a bond, O, CO, CO_2 or $CONR^3$, where R^3 represents hydrogen.

6. A compound according to any preceding claim, wherein said alkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may be optionally substituted by one or more substituents which may be the same or different, and which are selected from the group consisting of cyano, halogen, =O, R^5, COR^5, CO_2R^5, and $-CONR^5R^6$ (wherein R^5 and R^6 independently represent hydrogen, -C_{1-6}alkyl or heterocyclyl, and wherein R^5 and R^6 may optionally be further substituted by one or more substituents selected from the group consisting of halogen or $-C_{1-6}$alkyl), provided that where R^1 represents -C_{2-6} alkyl or -C_{1-3} alkyl-C_{3-6} cycloalkyl, the alkyl, aryl, heteroaryl and heterocyclyl groups of R^2 may not be substituted with -CO_2R^5, and provided that the aryl and heteroaryl groups of R^2 may only be substituted by =O if the substituted group is aromatic

7. A compound according to claim 1, which is a compound of formula E1-E116 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

8. A compound according to claim 7 which is:

1-[4-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone;
6-cyclobutyl-2-{1-[(6-methyl-2-pyridinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine;
6-cyclobutyl-2-{1-[(5-methyl-3-pyridinyl)carbonyl]-4-piperidinyl}-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine;
5-[4-(6-cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]-2-pyridinecarbonitrile;
5-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-piperidinyl]-*N*,*N*-dimethyl-2-pyridinecarboxamide;
1-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-3-methyl-2-imidazolidinone;
1-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)phenyl]-2-imidazolidinone;
(+)-5-[3-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepin-2-yl)-1-pyrrolidinyl]-2-pyridinecarbonitrile;
(±)-6-Cyclobutyl-2-[1-(6-methyl-3-pyridinyl)-3-pyrrolidinyl]-5,6,7,8-tetrahydro-4*H*-[1,3]thiazolo[4,5-*d*]azepine;

or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

9. A pharmaceutical composition which comprises the compound of formula (I) as defined in any preceding claim or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

10. A compound as defined in any one of claims 1 to 8 for use in therapy.

11. A compound as defined in any one of claims 1 to 8 for use in the treatment of neurological diseases.

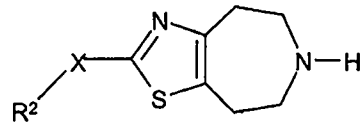
12. Use of a compound as defined in any one of claims 1 to 8 in the manufacture of a medicament for the treatment of neurological diseases.

13. 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 of claims 1 to 8 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

14. 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 8 or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

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

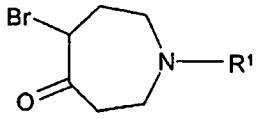
(a) reacting a compound of formula (II)



(II)

wherein X and R^2 are as defined in claim 1, with a compound of formula $R^{1'}$=O, wherein $R^{1'}$ is =C_{2-6} alkyl, =C_{1-3} alkyl-C_{3-8} cycloalkyl or =C_{3-7} cycloalkyl, wherein the cycloalkyl groups may be optionally substituted by C_{1-3} alkyl; or

(b) reacting a compound of formula (III)



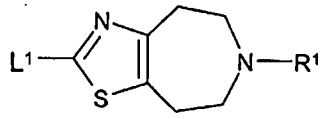
(III)

wherein R^1 is as defined in claim 1 with a compound of formula R^2X-C(=S)NH_2 wherein R^2 and X are as defined in claim 1; or

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

(d) interconversion from one compound of formula (I) to another;

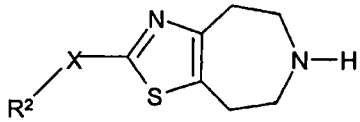
(e) reacting a compound of formula (X)



(X)

wherein R^1 is as defined in claim 1 and L^1 represents a leaving group such as a halogen, with an organometallic compound of formula (XI), R^2-X-L^2, wherein R^2 and X are as defined in claim 1 and wherein L^2 is a leaving group; or

(f) reacting a compound of formula (II)



(II)

wherein X and R^2 are as defined in claim 1, with a compound of formula R^1-L^3, wherein R^1 is as defined in claim 1, and wherein L^3 is a leaving group such as a halogen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/000846

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D513/04 A61K31/55 A61P25/00

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)
C07D A61K A61P

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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/63208 A (NOVO NORDISK A/S; BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL, GMBH) 26 October 2000 (2000-10-26) the whole document	1-15
A	WO 2004/035544 A (GLAXO GROUP LIMITED; HEIGHTMAN, THOMAS, DANIEL; WILSON, DAVID, MATTHEW) 29 April 2004 (2004-04-29) the whole document	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 May 2006	23/05/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Usuelli, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/000846

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 13 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 compounds.

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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2006/000846

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0063208 A	26-10-2000	AU 3956900 A	02-11-2000
		EP 1173438 A1	23-01-2002
		JP 2002542245 T	10-12-2002
WO 2004035544 A	29-04-2004	AU 2003278084 A1	04-05-2004

DERIVADOS DE TIAZOL FUSIONADO QUE TIENEN AFINIDAD PARA EL RECEPTOR H3 DE HISTAMINA

MEMORIA DESCRIPTIVA

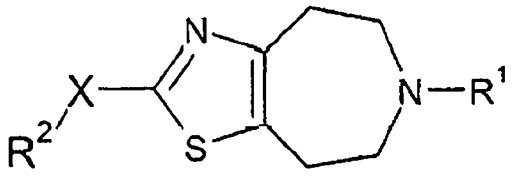
La presente invención se refiere a derivados de tiazol novedosos que tienen actividad farmacológica, procedimientos para su preparación, a composiciones que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

El receptor H3 de histamina es expresado predominantemente en el sistema nervioso central de mamíferos (CNS), con expresión mínima en tejidos periféricos excepto en algunos nervios simpáticos (Leurs et al., (1998), Trends Pharmacol. Sci. 19, 177-183). La activación de receptores H3 por agonistas selectivos o histamina resulta en la inhibición de liberación del neurotransmisor de una variedad de diferentes poblaciones nerviosas diferentes, incluyendo neuronas histaminérgicas y colinérgicas (Schlicker et al., (1994), Fundam, Clin. Pharmacol, 8, 128-137). De manera adicional, estudios *in vivo* e *in vitro* han mostrado que antagonistas H3 pueden facilitar la liberación del neurotransmisor en áreas del cerebro tales como la corteza cerebral e hipocampo, relevante a la cognición (Onodera et al., (1998), In: The Histamine H3 receptor, ed Leurs and Timmerman, pp 255-267, Elservier Sciences B. V.). Además, un número de reportes en la literatura han demostrado las propiedades de incremento cognoscitivo de antagonistas H3

(por ejemplo, tioperamida, clobenpropit, ciproxifan y GT-2331) en modelos de roedores incluyendo la tarea de selección de cinco, reconocimiento del objetivo, laberinto cruz elevado, adquisición de tarea novedosa y prevención pasiva (Giovanni et al., (1999), Behav. Brain Res. 104, 147-155). Estos datos sugieren que los antagonistas H3 novedosos y/o agonistas inversos tales como la serie actual podrían ser útiles para el tratamiento de deterioros cognoscitivos en enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Alzheimer y trastornos neurodegenerativos relacionados.

El documento WO2005/009387 (X-ceptor Therapeutics Inc.) describe una serie de derivados de azepina que se describen por ser moduladores del receptor X farnesoide y se reclaman por ser útiles en el tratamiento de un número de trastornos incluyendo hiperlipidemia. El documento US 5607944 (cedido a Karl Thomae GmbH) describe compuestos heterocíclicos bicíclicos y su uso en la inhibición de agregación. El documento JP 10017569 (Yamanouchi Pharmaceutical Co. Ltd.) describe una serie de derivados tiazol sustituidos con 2-fenilo que son agonistas 5HT3. Los compuestos se describen por ser útiles en el tratamiento de trastornos del movimiento del tracto GI. El documento WO 96/04271 (Karl Thomae GmbH) describe una serie de derivados de azepina condensados y su uso en el tratamiento de un número de enfermedades incluyendo trombosis venosa y arterial.

La presente invención provee, en un primer aspecto, un compuesto de formula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en donde:

R^1 representa -alquilo de C_{2-8}, -alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8} o -cicloalquilo de C_{3-7}, en donde los grupos cicloalquilo se pueden sustituir opcionalmente por alquilo de C_{1-3};

X representa arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^2 representa hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, =O, .NR^8R^9, -Y-H, -Y-alquilo de C_{1-6}, -Y-cicloalquilo de C_{3-8}, -Y-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, -Y-arilo, -Y-heterociclilo, -Y-heteroarilo, -Y-alquil-arilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}-Y-H, alquilo C_{1-6}-Y-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}-Y-cicloalquilo C_{3-8}, alquilo C_{1-6}-Y-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilo de C_{1-6}-Y-arilo, alquilo de C_{1-6}-Y-heterociclilo y alquilo de C_{1-6}-Y-heteroarilo, en donde R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y metilo;

Y representa un enlace, alquilo de C_{1-6}, CO, CO_2, $CONR^3$, NR^3CO, O, S, SO, SO_2, -SO_2-O, SO_2NR^3, NR^3SO_2, $OCONR^3$, NR^3CO_2 o NR^3CONR^4 (en donde R^3y R^4 representan independientemente hidrógeno-alquilo C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-8}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, -arilo, -heterociclilo o -heteroarilo);

en donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterocicliclo de X se

pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxi, ciano, amino, nitro, =O, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6};

en donde dichos grupos alquilo, cicloalquilo arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de halógeno, ciano, nitro, =O, o un grupo $-R^5$, $-OR^5$, -O-alquilo C_{1-6}-R^6, -alquilo C_{1-6}-R^6, $-CO_2R^5$, $-COR^5$, COR^5R^6, -alquilo C_{1-6}-COR^5, $-SHR^5$, $-SO_2R^5$, $-SOR^5$, $-OSO_2R^5$, -alquilo C_{1-6}-SO_2R^6, -alquilo C_{1-6}-$NR^5SO_2R^6$, -alquilo C_{1-6}-$SO_2NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, -alquilo C_{1-6}-NR^5R^6, -cicloalquilo C_{3-8}-NR^5R^6, $-CONR^5R^6$, NR^5COR^6, -alquilo C_{1-6}-NR^5COR^6, -alquilo C_{1-6}-$CONR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, $-OCONR^5R^6$, $NR^5CO_2R^6$, $NR^7CONR^5R^6$ ó $–SO_2NR^5R^6$ (en donde R^5, R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, -cicloalquilo de C_{3-8}, -alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, arilo, heterociclilo ó heteroarilo ó en donde $–NR^5R^6$ pueden representar un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno) con la condición de que cuando R^1 representa -alquilo de C_{2-6} o -alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8}, los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo de R^2 no puedan sustituirse con $–CO_2R^5$;

en donde R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de

halógeno, hidroxi, ciano, amino, nitro, =O, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6}; y

siempre y cuando los grupos arilo y heteroarilo de X, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 se puedan sustituir solamente por =O si el grupo sustituido es aromático;

o sus solvatos.

En otro aspecto, el grupo arilo, heteroarilo o heterociclilo de X comprende un anillo de cinco ó seis miembros, particularmente un anillo de seis miembros.

En un aspecto adicional, R^2 representa hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, =O, -Y-H, -Y-alquilo de C_{1-6}, -Y-cicloalquilo de C_{3-8}, -Y-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, -Y-arilo, -Y-heterociclilo, -Y-heteroarilo, -Y-alquilarilo de C_{1-6}, -alquilo C_{1-6}-Y-H, -alquilo C_{1-6}-Y-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-6}-Y-cicloalquilo C_{3-8}, -alquilo C_{1-6}-Y-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, -alquilo C_{1-6}-Y-arilo, -alquilo C_{1-6}-Y-heterociclilo y -alquilo C_{1-6}-Y-heteroarilo.

En un aspecto adicional, los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se pueden seleccionar del grupo que consiste de halógeno, ciano, nitro, =O, o un grupo $-R^5$, $-OR^5$, -O-alquilo C_{1-6}-R^6, -alquilo C_{1-6}-OR^6, $-COR^5$, COR^5R^6, -alquilo C_{1-6}-COR^5, $-SHR^5$, $-SO_2R^5$, $-SOR^5$, $-OSO_2R^5$, -alquilo $C_{1-6}SO_2R^6$, -alquilo C_{1-6}-$NR^5SO_2R^6$, -alquilo C_{1-6}-$SO_2NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, -alquilo C_{1-6}-NR^5R^6, -cicloalquilo C_{3-8}-NR^5R^6, $-CONR^5R^6$, $-NR^5COR^6$, -alquilo

C_{1-6}-NR^5COR^6, -alquilo C_{1-6}-$CONR^5R^6$, -$NR^5SO_2R^6$, -$OCONR^5R^6$, -$NR^5CO_2R^6$, -$NR^7CONR^5R^6$ ó –$SO_2NR^5R^6$ (en donde R^5, R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, -cicloalquilo de C_{3-8}, -alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, arilo, heterociclilo o heteroarilo o en donde –NR^5R^6 puede representar un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno).

En un aspecto adicional en el cual R^1 representa -alquilo de C_{2-6} y X representa fenilo, R^2 es diferente de halógeno, -Y-H ó –Y-alquilo C_{1-6}, en donde Y representa un enlace, O ó S.

En un aspecto, la invención provee compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 representa alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8} o cicloalquilo de C_{3-7}, en donde el grupo cicloalquilo se puede sustituir opcionalmente por alquilo de C_{1-3};

X representa arilo, heteroarilo o heterociclo;

R^2 representa hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, =O, -Y-H, -Y-alquilo de C_{1-6}, -Y-cicloalquilo de C_{3-8}, -Y-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, -Y-arilo, -Y-heterociclilo, -Y-heteroarilo, -Y-alquilarilo de C_{1-6}, -alquilo C_{1-8}-Y-H, -alquilo C_{1-6}-Y-alquilo C_{1-6}, -alquilo C_{1-6}-Y-cicloalquilo C_{3-8}, -alquilo C_{1-6}-Y-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, -alquilo C_{1-6}-Y-arilo, -alquilo C_{1-6}-Y-heterociclilo, -alquilo C_{1-8}-Y-heteroarilo,

Y representa un enlace, alquilo de C_{1-6}, CO, CO_2, $CONR^3$, NR^3CO, O, SH, SO, SO_2, -SO_2-O-, SO_2NR^3, NR^3SO_2, $OCONR^3$, NR^3CO_2 o NR^3CONR^4 (en donde R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno, -

alquilo de C_{1-6}, -cicloalquilo de C_{3-8}, -alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, -arilo, -heterociclilo o -heteroarilo);

en donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterocicliclo de X se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxi, ciano, amino, nitro, =O, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6};

en donde dichos grupos alquilo, cicloalquilo arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de halógeno, ciano, nitro, =O, o un grupo $-R^5$, $-OR^5$, -O-alquilo C_{1-6}-R^6, alquilo de C_{1-6}-OR^6, $-CO_2R^5$, $-COR^5$, COR^5R^6, -alquilo de C_{1-6}-COR^5, $-SHR^5$, $-SO_2R^5$, $-SOR^5$, $-OSO_2R^5$, -alquilo de $C_{1-6}SO_2R^6$, -alquilo de C_{1-6}-$NR^5SO_2R^6$, -alquilo de C_{1-6}-$SO_2NR^5R^6$, -NR^5R^6, -alquilo de C_{1-6}-NR^5R^6, -cicloalquilo de C_{3-8}-NR^5R^6, $-CONR^5R^6$, NR^5COR^6, -alquilo de C_{1-6}-NR^5COR^6, -alquilo de C_{1-6}-$CONR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, $-OCONR^5R^6$, $-NR^5CO_2R^6$, $-NR^7CONR^5R^6$ ó $–SO_2NR^5R^6$ (en donde R^5, R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, -cicloalquilo de C_{3-8}, -alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, arilo, heterociclilo o heteroarilo o en donde –NR^5R^6 pueden representar un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno);

en donde R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de

halógeno, hidroxi, ciano, amino, nitro, =O, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6}.

En una modalidad más particular de este aspecto, R^1 representa –cicloalquilo de C_{3-7}, en donde el grupo cicloalquilo se puede sustituir opcionalmente por alquilo de C_{1-3}. Más particularmente, R^1 representa - cicloalquilo de C_{3-7} no sustituido.

El término "alquilo de C_{x-y}" como se usa aquí como un grupo o una parte del grupo se refiere a un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado que contiene de x a y átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo de C_{1-6} incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo o hexilo y lo similar.

El término "alcoxi de C_{x-y}" como se usa aquí se refiere a un grupo –O-alquilo de C_{x-y} en donde el alquilo de C_{x-y} es como se define aquí. Ejemplos de grupos alcoxi de C_{1-6} incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi, o hexoxi y lo similar.

El término "cicloalquilo de C_{x-y}" como se usa aquí se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico saturado de x a y átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo de C_{3-8} incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo y lo similar.

El término "halógeno" como se usa aquí se refiere a un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "haloalquilo de C_{x-y}" como se usa aquí se refiere a un grupo alquilo de C_{x-y} como se define aquí en donde por lo menos un átomo de

hidrógeno se reemplaza con halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilo de C_{1-6} incluye fluoroetilo, trifluorometilo o trifluoroetilo y lo similar.

El término "arilo" como se usa aquí se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico o bicíclico de C_{6-12} en donde por lo menos un anillo es aromático. Ejemplos de dichos grupos incluyen fenilo, naftilo, o tetrahidronaftalenilo y lo similar.

El término "heteroarilo" como se usa aquí se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros o aromático bicíclico de 8-10 miembros fusionado, cuyo anillo monocíclico o bicíclico contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Ejemplos de dichos anillos aromáticos monocíclicos incluyen tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, triazolilo, tetrazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, isotioazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, piranilo, pirazolilo, pirimidilo, piridazinilo, pirazinilo, piridilo, triazinilo, tetrazinilo y lo similar. Ejemplos de dichos anillos aromáticos fusionados incluyen quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, pteridinilo, cinolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, indolizinilo, indazolilo, purinilo, pirrolopiridinilo, furopiridinilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotienilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo y lo similar.

El término "heterociclilo" se refiere a un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-12 miembros con puente o fusionado que puede estar saturado o parcialmente insaturado, cuyo anillo monocíclico o

bicíclico contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de dichos anillos monocíclicos incluyen pirrolidinilo, azetidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, dioxolanilo, dioxanilo, oxatiolanilo, oxatianilo, ditianilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, diazepanilo, azepanilo y lo similar. Ejemplos de dichos anillo bicíclicos incluyen indolinilo, isoindolinilo, benzoxazinilo, benzopiranilo, quinuclidinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, tetrahidroisoquinolinilo y lo similar.

El término "heterociclilo que contiene nitrógeno" se refiere a un anillo heterociclilo monocíclico o bicíclico como se define anteriormente cuyo anillo heterocíclilo contiene por lo menos un átomo de nitrógeno.

En una modalidad, R^1 representa:

-cicloalquilo de C_{3-7} (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) opcionalmente sustituido por alquilo de C_{1-3};

-alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, -CH_2-ciclopropilo o –CH_2-ciclopropilo o –CH_2-ciclohexilo), en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por alquilo de C_{1-3}; o

-alquilo de C_{2-6} (por ejemplo, etilo, metilpropilo o metiletilo).

En una modalidad más particular, R^1 representa:

-cicloalquilo de C_{3-7} (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) opcionalmente sustituido por alquilo de C_{1-3}; o

-alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, -CH_2-ciclopropilo o –CH_2-ciclohexilo), en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por alquilo de C_{1-3}.

En un aspecto aún más particular, R^1 representa -cicloalquilo de C_{3-7} (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) opcionalmente sustituido por uno ó más grupos alquilo de C_{1-3}, -cicloalquilo de C_{3-7} no sustituido particularmente (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo).

Más particularmente, R^1 representa ciclobutilo no sustituido.

En otra modalidad, X representa:

arilo (por ejemplo, fenilo)

heteroarilo (por ejemplo, piridinilo, pirimidinilo o pirazinilo); o

heterociclilo (por ejemplo, piperidinilo, pirrolidinilo, (1H)-pirimidinilo o benzoxazinilo).

Más particularmente, X representa:

arilo (por ejemplo, fenilo)

heteroarilo (por ejemplo, piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, pirimidin-5-ilo o pirazin-2-ilo); o

heterociclilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo, pirrolidin-3-ilo o 1,4-benzoxazin-7-ilo).

Aún más particularmente, X representa arilo (por ejemplo, fenilo) o heterociclilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo o pirrolidin-3-ilo).

Más particularmente, X representa heterociclilo (por ejemplo, piperidin-4-ilo o pirrolidin-3-ilo), particularmente, piperidin-4-ilo.

En una modalidad, X puede estar opcionalmente sustituida por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que puede ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de halógeno, alquilo de C_{1-4}, alcoxi de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6}.

Más particularmente, X es no sustituido.

En ciertas modalidades en las cuales X representa piperidin-4-ilo, pirrolidin-3-ilo, este se enlaza a R^2 a través del átomo de nitrógeno.

En una modalidad adicional, R^2 representa hidrógeno, halógeno, ciano, =O, -Y-H, -Y-alquilo de C_{1-6}, Y-arilo, -Y-heterociclilo, -Y-heteroarilo ó $-NR^8R^9$ donde R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno y metilo.

En una modalidad de esta modalidad, Y es un enlace, O, CO, CO_2 o $CONR^3$, donde R^3 representa hidrógeno. Más particularmente, Y es un enlace ó CO.

En un aspecto, los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de halógeno, ciano, =O, R^5, COR^5, CO_2R^5, y $-CONR^5R^6$ (en donde R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, -alquilo C_{1-6} o heterociclilo (por ejemplo, imidazolidin-1-ilo), y en donde R^5 y R^6 pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) seleccionado del grupo que consta de halógeno o –alquilo de C_{1-6}). Más

particularmente, R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno o -alquilo de C_{1-6}, en donde R^5 y R^6 pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por uno o más átomos de halógeno.

Aún más particularmente, los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de:

halógeno (por ejemplo, bromo o cloro);

ciano;

=O;

$-R^5$ tal como alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, Me) o haloalquilo de C_{1-6} (por ejemplo, $-CF_3$);

$-CO_2R^5$ (por ejemplo, $-CO_2H$).

$-CONR^5R^6$ (por ejemplo, $-CONH_2$, -CON(H)(Me), -CON(Me)(Me)).

Más particularmente, los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de:

ciano;

=O;

$-R^5$ tal como alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, Me) o haloalquilo de C_{1-6} (por ejemplo, $-CF_3$); o

110

-$CONR^5R^6$ (por ejemplo, -$CONH_2$ o -CON(Me)(Me)).

En una modalidad más particular, R^2 representa:

- hidrógeno;

- halógeno (por ejemplo, Br);

ciano;

=O;

-Y-H (por ejemplo, -CO_2H o -$CONH_2$)

-Y-alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo, O-metilo, -CO_2-metilo, -CO_2-t-butilo, -CONH-metilo, -CONH-etilo ó -CONH-(1-metiletilo)) opcionalmente sustituido con uno o más átomos de halógeno (por ejemplo, flúor) (es decir, -CF_3);

-Y-arilo (por ejemplo, fenilo, -CO-fenilo o -CONH-fenilo) opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo), ciano o halógeno (por ejemplo, cloro);

-Y-heterociclilo (por ejemplo, pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, -CO-pirrolidinilo, -CO-isotiazolidinilo ó -CO-morfolinilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y =O;

-Y-heteroarilo (por ejemplo, -tiadiazolilo, -piridinilo, oxadiazolilo, -CO-tiadiazolilo, -CO-piridinilo, -CO-pirazinilo, -CO-isoxazolilo, -CO-pirazolilo, -CO-pirimidinilo, -CO-piridazinilo, -CO-imidazolilo o -CO-pirrolilo) opcionalmente sustituido con uno más sustituyentes seleccionados de ciano, alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, Me), haloalquilo de C_{1-6} (por ejemplo, CF_3), -

COR^5 (por ejemplo, -CO-imidazolidinilo) $-CO_2R^5$ (por ejemplo $-CO_2H$) ó $-CONR^5R^6$ (por ejemplo, $-CONH_2$ y -CON(Me)(Me)); ó

$-NR^8R^9$ en donde R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno y metilo.

Aún más particularmente, R^2 representa:

-Y-heterociclilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo, imidazolidin-1-ilo, oxazolidin-3-ilo, piperidin-1-ilo, morfolin-4-ilo, -CO-pirrolidin-1-ilo, -CO-isotiazolidin-2-ilo ó -CO-morfolin-4-il) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo) y =O (1-pirrolidin-2-ona o 1-imidazolidin-2-ona); ó

-Y-heteroarilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazol-4-ilo, -piridin-3-ilo, piridin-2-ilo, 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, -CO-1,2,3-tiadiazol-4-ilo, -CO-piridin-3-ilo, -CO-piridin-2-ilo, -CO-piridin-4-ilo, -CO-pirazin-2-ilo, -CO-isoxazol-3-ilo, -CO-isoxazol-5-ilo, -CO-pirazol-3-ilo, -CO-pirimidin-4-ilo, -CO-pirimidin-5-ilo, -CO-piridazin-3-ilo, -CO-imidazol-5-ilo, -CO-imidazol-4-ilo ó -CO-pirrol-2-ilo) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de ciano, alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, Me), haloalquilo de C_{1-6} (por ejemplo, $-CF_3$), $-COR^5$ (por ejemplo, -CO-imidazolidinilo), $-CO_2R^5$ (por ejemplo, $-CO_2H$) o $-CONR^5R^6$ (por ejemplo, $-CONH_2$ y -CON(Me)(Me)).

En ciertas modalidades donde R^2 representa 1,2,3-tiadiazol-4-ilo ó -CO-1,2,3-tiadiazol-4-ilo, el grupo heteroarilo es no sustituido.

En una modalidad donde R^2 representa -piridin-3-ilo, puede estar opcionalmente sustituido en el heteroarilo por uno o más sustituyentes

seleccionados de haloalquilo de C_{1-6} (por ejemplo, $-CF_3$), -alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo), $-COR^5$ (por ejemplo, -CO-imidazolidinilo), $-CO_2R^5$ (por ejemplo, $-CO_2H$), $-CONR^5R^6$ (por ejemplo, $-CONH_2$, -CONH(Me) y -CON(Me)(Me)) o ciano.

En una modalidad donde R^2 representa -piridin-2-ilo, puede estar opcionalmente sustituido en el heteroarilo por uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En una modalidad donde R^2 representa 1,2,4-oxadiazol-5-ilo, puede estar opcionalmente sustituido en el heteroarilo por uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En una modalidad donde R^2 representa -CO-piridin-3-ilo, puede estar opcionalmente sustituido en el heteroarilo por uno o más sustituyentes seleccionados de haloalquilo de C_{1-6} (por ejemplo, $-CF_3$), alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo) o ciano.

En una modalidad donde R^2 representa -CO-piridin-2-ilo, puede estar opcionalmente sustituido en el heteroarilo por uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En una modalidad donde R^2 representa -CO-piridin-4-ilo, el grupo heteroarilo es no sustituido.

En una modalidad donde R^2 representa -CO-pirazin-2-ilo, puede estar opcionalmente sustituido en el heteroarilo por uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En una modalidad donde R^2 representa -CO-isoxazol-3-ilo,

puede estar opcionalmente sustituido en el heteroarilo por uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En una modalidad donde R^2 representa -CO-isoxazol-5-ilo, puede estar opcionalmente sustituido en el heteroarilo por uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En una modalidad donde R^2 representa -CO-pirazol-3-ilo, puede estar opcionalmente sustituido en el heteroarilo por uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En una modalidad donde R^2 representa -CO-pirimidin-4-ilo, puede estar opcionalmente sustituido en el heteroarilo por uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En una modalidad donde R^2 representa -CO-pirimidin-5-ilo, puede estar opcionalmente sustituido en el heteroarilo por uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En una modalidad donde R^2 representa -CO-piridazin-3-ilo, puede estar opcionalmente sustituido en el heteroarilo por uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En una modalidad donde R^2 representa -CO-imidazol-5-ilo, puede estar opcionalmente sustituido en el heteroarilo por uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En una modalidad donde R^2 representa -CO-imidazol-4-ilo, puede estar opcionalmente sustituido en el heteroarilo por uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En una modalidad donde R^2 representa -CO-pirrol-2-ilo, puede estar opcionalmente sustituido en el heteroarilo por uno o más grupos alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En un aspecto, la invención provee compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 representa -alquilo de C_{2-6}, -alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8} ó -cicloalquilo de C_{3-7}, en donde los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo de C_{1-3};

X representa arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^2 representa hidrógeno, halógeno, ciano, =O, -Y-H, -Y-alquilo C_{1-6}, -Y-arilo, -Y-heterociclilo, -Y-heteroarilo ó NR^8R^9 en donde R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consta de hidrógeno y metilo;

Y representa un enlace, O, CO, CO_2 ó $CONR^3$, donde R^3 representa hidrógeno;

en donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo de X pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de halógeno, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6};

en donde dichos grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes (por ejemplo 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de ciano, halógeno, =O, R^5, COR^5, CO_2R^5, y

-$CONR^5R^6$ (en donde R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, -alquilo de C_{1-6} o heterociclilo, y en donde R^5 y R^6 pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) seleccionados del grupo que consta de halógeno o -alquilo de C_{1-6});

con la condición de que cuando R^1 representa -alquilo de C_{2-6} ó alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8}, los grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 no puedan sustituirse con $-CO_2R^5$ y con la condición de que los grupos arilo y heteroarilo de X y R^2 puedan sustituirse solamente por =O si el grupo sustituido es aromático.

En un aspecto, la invención provee compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 representa -alquilo de C_{2-6}, -alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8} o -cicloalquilo de C_{3-7}, en donde los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo de C_{1-3};

X representa arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^2 representa hidrógeno, halógeno, -Y-alquilo C_{1-6}, -Y-arilo, -Y-heterociclilo, -Y-heteroarilo;

Y representa un enlace, CO ó CO_2;

en donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo de X pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de halógeno, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6} y haloalquilo de C_{1-6};

en donde dichos grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de ciano, =O, R^5, COR^5, CO_2R^5, y -$CONR^5R^6$ (en donde R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, -alquilo de C_{1-6} o heterociclilo, y en donde R^5 y R^6 pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) seleccionados del grupo que consta de halógeno o -alquilo de C_{1-6});

con la condición de que cuando R^1 representa -alquilo de C_{2-6} o alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8}, los grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 no puedan sustituirse con -CO_2R^5 y con la condición de que los grupos arilo y heteroarilo de R^2 puedan sustituirse solamente por =O si el grupo sustituido es aromático.

En un aspecto más particular, la invención provee compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 representa -alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8} o -cicloalquilo de C_{3-7},

X representa arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^2 representa hidrógeno, halógeno, -Y-alquilo de C_{1-6}, -Y-arilo, -Y-heterociclilo, -Y-heteroarilo.

Y representa un enlace ó CO;

en donde dichos grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se

seleccionan del grupo que consta de ciano, =O, R^5, COR^5, $-CO_2R^5$, y $-CONR^5R^6$ (en donde R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6}, y en donde R^5 y R^6 pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) átomos de halógeno);

con la condición de que cuando R^1 representa -alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8}, los grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 no puedan sustituirse con $-CO_2R^5$ y con la condición de que los grupos arilo y heteroarilo de R^2 puedan sustituirse solamente por =O si el grupo sustituido es aromático.

En un aspecto más particular, la invención provee compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, en donde:

R^1 representa -alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8} o -cicloalquilo de C_{3-7},

X representa arilo, heteroarilo o heterociclilo;

R^2 representa hidrógeno, halógeno, -Y-alquilo de C_{1-6}, -Y-arilo, -Y-heterociclilo, -Y-heteroarilo.

Y representa un enlace o CO;

en donde dichos grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de ciano, =O, R^5, COR^5, y $-CONR^5R^6$ (en donde R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6}, y en donde R^5 y R^6 pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por uno o más (por ejemplo 1, 2 o 3) átomos de halógeno); con la condición de

que los grupos arilo y heteroarilo de R^2 puedan estar solamente sustituidos por =O si el grupo sustituido es aromático.

Los compuestos de acuerdo a la invención incluyen los compuestos de los ejemplos E1 a E116 como se muestra posteriormente, o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

En un aspecto más particular, los compuestos de acuerdo a la invención incluyen:

1-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-2-pirrolidinona;

6-ciclobutil-2-{1-[(6-metil-2-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina;

6-ciclobutil-2-{1-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina;

5-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-2-piridinocarbonitrilo;

5-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-N,N-dimetil-2-piridinocarboxamida;

1-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-3-metil-2-imidazolidinona;

1-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-2-imidazolidinona;

(+)-5-[3-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]-2-piridinocarbonitrilo;

(±)-6-ciclobutil-2-[1-(6-metil-3-piridinil)-3-pirrolidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina;

o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

Debido a su uso potencial en medicina, las sales de los compuestos de fórmula (I) son preferiblemente farmacéuticamente aceptables.

Una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable se puede formar mediante la reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maléico, fórmico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzóico, salicílico, glutamaico, aspártico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico, tal como 2-naftalenosulfónico o hexanóico), opcionalmente en un solvente adecuado tal como un solvente orgánico, para proporcionar la sal que es usualmente aislada, por ejemplo, mediante cristalización y filtración o mediante evaporación. Una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, un sal de hidrobromuro, hidrocloruro, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formiato, acetato, propionato, fumarato, citrato, tartrato, lactato, benzoato, salicilato, glutamato, aspartato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, metanosulfonato, etanosulfonato, naftalenosulfonato, (por ejemplo, 2-naftalenosulfonato) o hexanoato.

Los compuestos de base libre se pueden convertir en las sales hidrocloruro correspondientes mediante el tratamiento en metanol con una

120

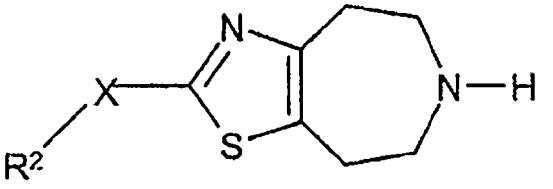
solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter seguido por la evaporación de solventes.

La invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles de las sales de los compuestos de fórmula (I) incluyendo hidratos y solvatos.

Ciertos compuestos de fórmula (I) son capaces de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención incluye todos los isómeros geométricos y ópticos de estos compuestos y sus mezclas incluyendo racematos. También forman un aspecto de la invención los tautómeros.

La presente invención también provee un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, cuyo procedimiento comprende:

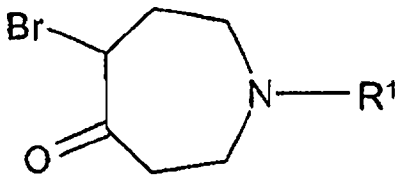
(a) la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

en donde X y R^2 son como se definen anteriormente, con un compuesto de fórmula $R^{1'}$ =O, en donde $R^{1'}$ es =alquilo de C_{2-6}, =alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8} o =cicloalquilo C_{3-7}, en donde los grupos cicloalquilo se pueden sustituir opcionalmente por alquilo de C_{1-3}; ó

(b) la reacción de un compuesto de fórmula (III)



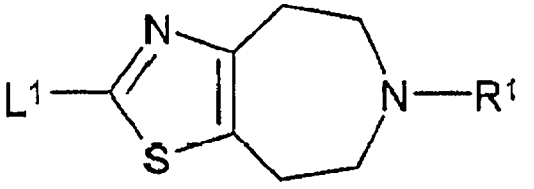
(III)

en donde R^1 es como se definió anteriormente con un compuesto de fórmula R^2X-C(=S)NH_2 en donde R^2 y X son como se definieron anteriormente; ó

(c) la desprotección de un compuesto de fórmula (I) que está protegido;

(d) la interconversión de un compuesto de fórmula (I) a otro;

(e) la reacción de un compuesto de fórmula (X)

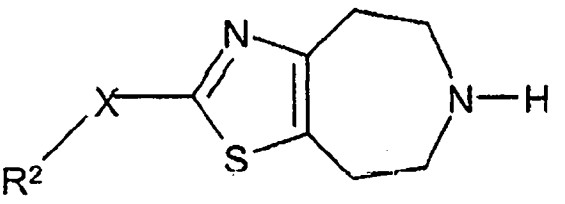


(X)

en donde R^1 es como se definió anteriormente y L^1 representa un grupo saliente tal como un halógeno (por ejemplo, yodo), con un compuesto organometálico de fórmula (XI), R^2-X-L^2, en donde R^2 y X son como se definieron anteriormente y en donde L^2 es un grupo saliente (por ejemplo, trimetilestananilo); ó

(f) la reacción de un compuesto de fórmula (II)

122



(II)

en donde X y R^2 son como se definieron anteriormente, con un compuesto de fórmula R^1-L^3, en donde R^1 es como se definió anteriormente, y en donde L^3 es un grupo saliente tal como un halógeno (por ejemplo, yodo).

El procedimiento (a) usualmente comprende el uso de condiciones reductivas (tal como el tratamiento con un borohidruro, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio), opcionalmente en la presencia de un ácido, tal colmo el ácido acético, en un solvente apropiado tal como diclorometano a una temperatura adecuada tal como la temperatura ambiente.

Los procedimientos (b) usualmente se pueden realizar en un solvente adecuado, tal como etanol o propanol, a una temperatura apropiada, por ejemplo bajo reflujo.

En el procedimiento (c), ejemplos de grupos protectores y los medios para su remoción se pueden encontrar en T. W. Greene "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, benciloxicarbonilo o t-

butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que se pueden remover mediante hidrólisis (por ejemplo, usando un ácido tal como ácido clorhídrico en dioxano o ácido trifluoroacético en diclorometano) o reductivamente (por ejemplo, hidrogenólisis de un grupo bencilo o remoción reductiva de un grupo 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo usando zinc en ácido acético) según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados incluyen trifluoroacetilo (-$COCF_3$) que se pueden remover mediante hidrólisis catalizada con una base o un grupo bencilo unido a resina en fase sólida, tal como un grupo 2,6-dimetoxibencilo unido a resina Merrifield (enlazador Ellman), que se pueden remover mediante hidrólisis catalizada con un ácido, por ejemplo, con ácido trifluoroacético.

El procedimiento (d) se puede realizar usando procedimientos de interconversión convencional tales como epimerisación, oxidación, reducción, alquilación, decarboxilación, sustitución aromática nucleofilica o electrofílica, activación de una amina vía sustitución nucleofílica, hidrólisis de éster, hidrólisis de un grupo ciano, formación de enlace amida, o reacciones de acoplamiento mediada con metal de transición. Ejemplos de reacciones de acoplamiento mediadas con metal de transición útiles como procedimientos de interconversión incluyen lo siguiente: reacciones de acoplamiento catalizadas con paladio entre electrófilos orgánicos, tales como haluros de arilo, y reactivos organometálicos, por ejemplo ácidos borónicos (reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki); reacciones de afinación y amidación catalizadas con paladio entre electrófilos orgánicos, tales como haluros de

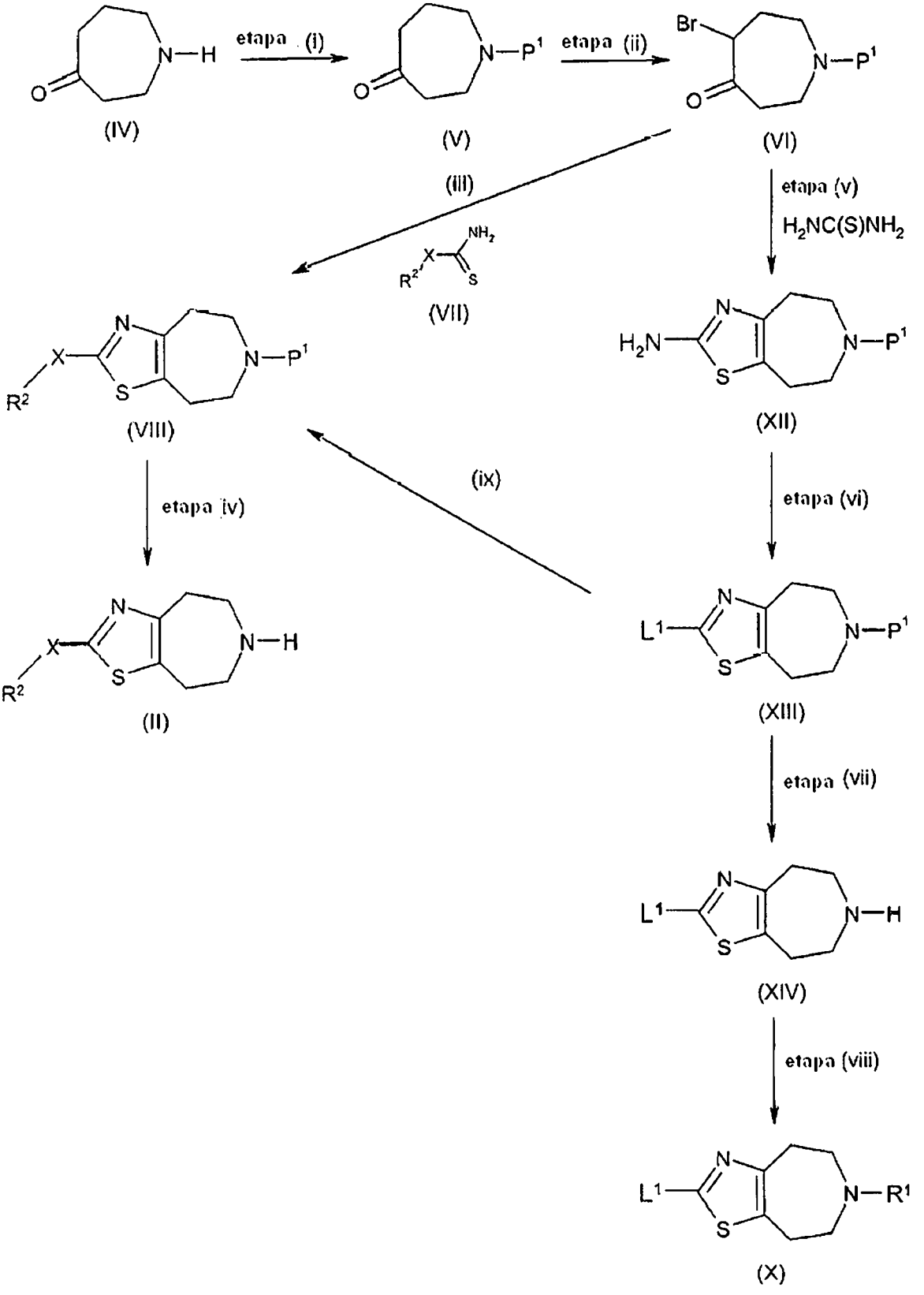
arilo, y nucleófilos, tales como aminas y amidas; reacciones de amidación catalizadas con cobre entre electrófilos orgánicos (tal como haluros de arilo) y nucleófilos tales como amidas; y reacciones de acoplamiento mediadas con cobre entre fenoles y ácidos borónicos.

El procedimiento (e) usualmente requiere catalizadores de paladio (por ejemplo, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) opcionalmente en la presencia de una base (por ejemplo, carbonato de sodio) en un solvente adecuado tal como dioxano, a una temperatura adecuada, tal como reflujo.

El procedimiento (f) usualmente toma lugar en la presencia de una base (por ejemplo, carbonato de potasio) en un solvente adecuado (por ejemplo, etanol) a una temperatura adecuada, tal como reflujo.

Los compuestos de fórmula (II) y (X) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema.

125


etapa (i)
etapa (ii)
(IV)
(V)
(VI)
(iii)
(VII)
etapa (v)
$H_2NC(S)NH_2$
(VIII)
(XII)
(ix)
etapa (iv)
etapa (vi)
(II)
(XIII)
etapa (vii)
(XIV)
etapa (viii)
(X)

en donde R^1, R^2, X y L^1 se definen anteriormente y P^1 representa un grupo protector adecuado tal como trifluoroacetato.

La etapa (i) usualmente comprende una reacción de protección de amina adecuada. Los grupos protectores adecuados se describen anteriormente para el procedimiento (c). Donde P^1 representa trifluoroacetato, la etapa (i) usualmente comprende la reacción con anhídrido trifluoroacético en la presencia de una base tal como trietlamina en un solvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura adecuada, tal como entre -5°C y temperatura ambiente.

La etapa (ii) es una reacción de bromination y se puede realizar usando bromo en un solvente adecuado tal como ácido acético, a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente o con calentamiento a 60°C.

La etapa (iii) es una reacción de ciclización y se puede realizar en un solvente adecuado tal como etanol o propanol, a una temperatura adecuada, por ejemplo, bajo reflujo.

La etapa (iv) comprende la reacción de desprotección y se puede realizar de acuerdo al procedimiento (c). Donde P^1 representa trifluoroacetato, la etapa (iv) usualmente comprende el tratamiento con una base tal como carbonato de potasio en un solvente adecuado tal como metanol a una temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente.

La etapa (v) es una reacción de ciclización con tiourea y se puede realizar en un solvente adecuado tal como etanol o propanol, a una

temperatura adecuada, por ejemplo, bajo reflujo.

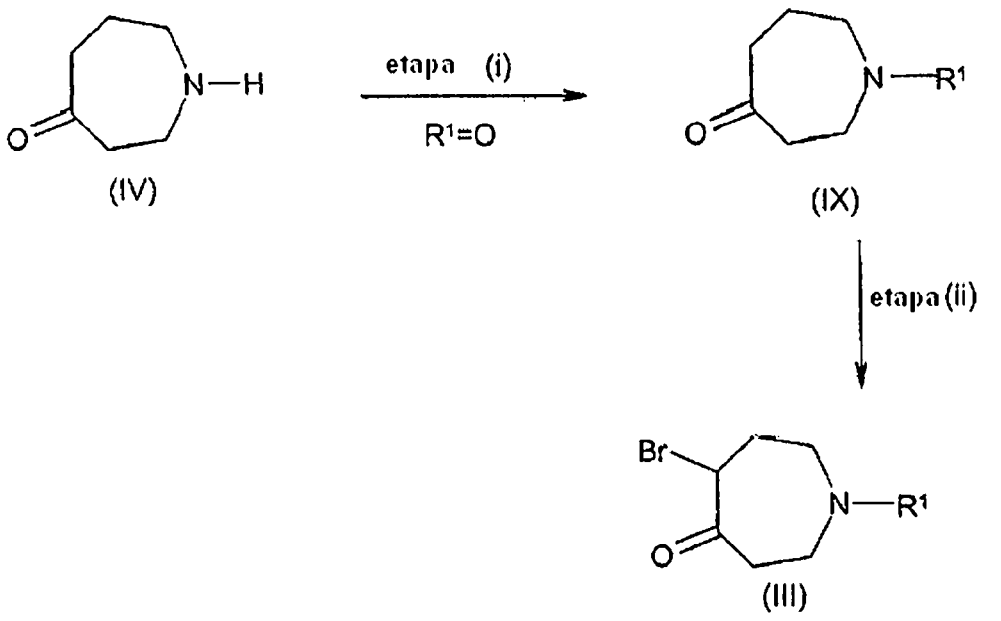
Cuando L^1 representa yodo, la etapa (vi) usualmente involucra la reacción con nitrito de sodio y yoduro de potasio en la presencia de ácido (por ejemplo, ácido sulfúrico) en un solvente adecuado tal como agua, a una temperatura adecuada como, por ejemplo 10°C.

La etapa (vii) comprende la reacción de desprotección y se puede realizar de acuerdo al procedimiento (c). Donde P^1 representa trifluoroacetato, la etapa (vii) usualmente comprende el tratamiento con una base tal como carbonato de potasio en un solvente adecuado tal como metanol a una temperatura adecuada, tal como la temperatura ambiente.

La etapa (viii) se puede realizar bajo condiciones de reducción de una manera análoga a la descrita para el procedimiento (a) anterior.

Como se indica anteriormente (véase etapa ix), los compuestos de fórmula (VIII) se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (XIII) usando una reacción de acoplamiento como se describe en el procedimiento (e).

Los compuestos de fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema:



en donde R^1 es como se definió anteriormente.

La etapa (i) se puede realizar bajo condiciones de reducción de una manera análoga a aquella descrita para el procedimiento (a) anterior.

La etapa (ii) es una reacción de bromination y se puede realizar de una manera análoga a la etapa (ii) anterior.

El compuesto de fórmula (IV) se puede preparar de acuerdo a J. Heterocycl. Chem. 1992, 29, 4, 779-786.

Los compuestos de fórmula (VII) son ya sea disponibles comercialmente o fácilmente preparados usando métodos establecidos en la literatura, por ejemplo, condiciones descritas en Synthesis, 1992, 1219.

Los compuestos de fórmula (XI) se pueden preparar mediante la reacción de un compuesto de fórmula R^2-X-L^3, en donde L^3 es un grupo saliente tal como un halógeno (por ejemplo, bromo o yodo) con un compuesto de estaño apropiado en la presencia de un catalizador de paladio (por

ejemplo, tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)). En un solvente adecuado tal como tolueno a una temperatura adecuada tal como la temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen afinidad para, y son antagonistas y/o agonistas inversos del receptor H3 de histamina y se piensa son de uso potencial en el tratamiento de enfermedades neurológicas incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia (incluyendo demencia de cuerpo de Lewy y demencia vascular), disfunción de memoria relacionada con la edad, daño cognoscitivo medio, déficit cognoscitivo, epilepsia, dolor de origen neuropático incluyendo neuralgias, neuritis, y dolor de espalda, y dolor inflamatorio incluyendo osteoartritis, artritis reumatoide, dolor inflamatorio agudo, y dolor de espalda, migraña, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, apoplejía y trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia y déficits de sueño asociados con la enfermedad de parkinson); trastornos psiquiátricos incluyendo esquizofrenia (particularmente déficit cognoscitivo o esquizofrenia), trastorno de hiperactividad con déficit de atención, depresión, ansiedad y adicción; y otras enfermedades incluyendo obesidad y trastornos gastrointestinales.

Se apreciará que se espera que los compuestos de fórmula (I) sean selectivos para el receptor H3 de histamina sobre otros subtipos del receptor histamina, tales como el receptor H1 de histamina. Generalmente los compuestos de la invención pueden ser por lo menos 10 veces selectivos para H3 sobre H1, tal como por lo menos 100 veces selectivo.

De esta manera la invención también provee un compuesto de

fórmula (I) o sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptables, para uso como una sustancia terapéutica en el tratamiento o profilaxis de los trastornos anteriores. En particular daños cognoscitivos en enfermedades tales como enfermedades de Alzheimer y trastornos neurodegenerativos relacionados.

La invención además provee un método de tratamiento o profilaxis de los trastornos anteriores, en mamíferos incluyendo humanos, que comprende la administración para aquellos que padecen de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

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

Cuando se usa en terapia, los compuestos de fórmula (I) usualmente se formulan en una composición farmacéutica estándar. Dichas composiciones se pueden preparar usando procedimientos estándar.

Así, la presente invención además proporciona una composición farmacéutica para el uso en el tratamiento de los trastornos anteriores que comprenden el compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable.

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

Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar en combinación

con otros agentes terapéuticos, por ejemplo medicamentos reclamados por ser útiles o como modificadores de enfermedades o como tratamientos sintomáticos de enfermedad de Alzheimer. Ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos pueden ser agentes conocidos por modificar la transmisión colinérgica tales como los antagonistas 5-HT_6, agonistas muscarínicos M1, antagonistas muscarínicos M2 o inhibidores de acetilcolinesterasa. Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar ya sea de manera secuencial o simultánea por cualquier vía conveniente.

La invención de esta manera proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmacéuticamente aceptable junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Las combinaciones referidas anteriormente convenientemente se pueden presentar para uso en la forma de una formulación farmacéutica y de este modo las formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable comprenden un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar o de manera secuencial o de manera simultánea en separado o formulaciones farmacéuticas combinadas.

Cuando un compuesto de fórmula (I) o su derivado farmaceuticamente aceptable se usa en combinación con un segundo agente

terapéutico activo contra el mismo estado de enfermedad la dosis de cada compuesto puede diferir de aquel cuando el compuesto se usa de manera individual. Las dosis apropiadas serán apreciadas fácilmente por aquellos expertos en la técnica.

Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar mediante la mezcla, adecuadamente a temperatura ambiente y presión atmosférica, usualmente se adapta para la administración oral, parenteral o rectal y, como tal, puede estar en la forma de tabletas, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones inyectables o infusibles o suspensiones o supositorios. Generalmente se prefieren las composiciones administrables oralmente.

Las tabletas y cápsulas para administración oral pueden estar en forma de dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales, tales como agentes aglutinantes, rellenadores, lubricantes para la formación de tabletas, desintegrantes y agentes humectantes aceptables. Las tabletas se pueden recubrir de acuerdo a métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Las preparaciones liquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensión acuosa o aceitosa, soluciones, emulsiones, jarabes y elíxires, o pueden estar en la forma de un producto seco para reconstitución con agua u otros vehículos adecuados antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de

suspensión, agentes emulsionantes, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), preservativos, y, si se desea, saborizantes o colorantes convencionales.

Para administración parenteral, las formas de dosificación unitaria fluida se preparan utilizando un compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y concentración usados, puede ser suspendido o disuelto en el vehículo. En la preparación de soluciones, el compuesto se puede disolver para inyección y el filtro esterilizar antes del llenado en un recipiente adecuado o ampolleta y se sella. De manera conveniente, los adyuvantes tales como anestésicos locales, preservativos y agentes reguladores de pH se disuelven en el vehículo. Para aumentar la estabilidad, la composición se puede congelar después del llenado en el recipiente y se remueve el agua bajo 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 se puede realizar mediante filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspensión en un vehículo estéril. De manera ventajosa, se incluye un agente tensioactivo o humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto.

La composición puede contener de 0.1% a 99% en peso, preferiblemente de 10 a 60% en peso, del material activo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto usada en el tratamiento de

los trastornos anteriormente mencionados variará de la manera usual con la severidad del trastorno, el peso del paciente, y otros factores similares. Sin embargo, como una guía general las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0.05 a 1000 mg, más adecuadamente 0.1 a 200 mg y aún más adecuadamente 1.0 a 200 mg, y dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez al día, por ejemplos dos o tres veces por día. Dicha terapia se puede extender por un número de semanas o meses.

Las siguientes descripciones y ejemplos ilustran la preparación de compuestos de la invención. Donde se indique, la auto-purificación dirigida por masa o MDAP se lleva a cabo usando una columna Supelco LCABZ++ (20 mm x 100 mm). El tamaño de partícula de fase estacionaria es de 5 μm. Los sistemas de solvente usados comprenden solvente A (agua + ácido fórmico al 0.1%) y solvente B (acetonitrilo:agua 95:5 + ácido fórmico al 0.05%). Los compuestos se eluyen con gradientes de solvente B en solvente A.

DESCRIPCION 1

1-ciclobutilhexahidro-4H-azepin-4-ona (D1)

Método A

A una suspensión de la sal clorhidrato de hexahidro-4H-azepin-4-ona (3 g, 20.1 mmol) (se puede preparar como se describe en J. Heterocycl. Chem. 1992, 29, 4, 779-786) en diclorometano (75 ml) se añade

ciclobutanona 15 ml, 201 mmol), seguido por trietilamina (2.80 ml, 20.1 mmol). La mezcla resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de este tiempo se añade triacetoxiborohidruro de sodio (6.38 g, 30.2 mmol) y la agitación continua durante tres horas adicionales. La reacción se templa usando solución de NaOH 1N (200 ml) y la mezcla se extrae con diclorometano (3 x 150 ml). Se secan los extractos combinados sobre sulfato de magnesio, se concentran y purifican en gel de sílice eluyendo con una mezcla de solución amoníaco/metanol 2M y diclorometano sobre un gradiente (0-4% 2M amoníaco/metanol) para proporcionar el compuesto del titulo: (3.06 g);

^{1}H RMN ($CDCl_3$) 2.94-2.86 (1H, m), 2.63-2.51 (8H, m), 2.09-2.02 (2H, m), 1.88-1.78 (4H, m), 1.72-1.56 (2H, m).

Método B

La sal clorhidrato de hexahidro-4H-azepin-4-ona (3 g, 20.1 mmol) (se pueden preparar como se describe en J. Heterocycl. Chem. 1992, 29, 4, 779-786) se suspende en diclorometano (40 ml), tratado con trietilamina (2.80 ml, 20.1 mmol) y ciclobutanona (15 ml, 201 mmol). La mezcla resultante se deja agitar a temperatura ambiente bajo argón durante 18 horas. La mezcla se enfría en un baño helado y se añade en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (6.39 g, 30.2 mmol) y la mezcla se agita durante 5 minutos. La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 2 horas. La mezcla se enfría en un baño helado y la reacción se templa por la adición en

porciones de solución NaOH 2N (50 ml). La mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se extrae con diclorometano (x 3). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan y se purifican en gel de sílice eluyendo con diclorometano seguido por una mezcla de solución de amoníaco/metanol 2M y diclorometano (2:98) para proporcionar el compuesto del titulo (D1);

^{1}H RMN ($CDCl_3$) 2.94-2.86 (1H, m), 2.63-2.51 (8H, m), 2.09-2.02 (2H, m), 1.88-1.78 (4H, m), 1.72-1.56 (2H, m).

DESCRIPCION 2

5-bromo-1-ciclobutilhexahidro-4H-azepin-4-ona (D2)

Una mezcla de 1-ciclobutilhexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 1) (0.2 g, 1.2 mmol) y bromo (0.061 ml, 1.2 mmol) en ácido acético se agita a temperatura ambiente durante 8 horas. La mezcla se reduce in vacuo y el producto crudo (D2) se puede usar directamente sin purificación adicional.

DESCRIPCION 3

1-(trifluoroacetil)hexahidro-4H-azepin-4-ona (D3)

Se añade a gotas anhídrido trifluoroacético a una suspensión de sal clorhidrato de hexahidro-4H-azepin-4-ona (20 g, 0.134 mol) (se puede

preparar como se describe en J. Heterocycl. Chem. 1992, 29, 4, 779-786) y trietilamina (18.6 ml, 0.268 mol) en diclorometano (75 ml) enfriado en hielo/metanol a una proporción en donde se mantenga la temperatura interna debajo de -5°C. Después de completar la adición la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 18 horas. La mezcla se lava con agua (2 x100 ml), solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x100 ml), salmuera (2 x 100 ml) y ácido cítrico (100 ml), se seca sobre sulfato de sodio y se evapora para producir el compuesto del titulo (D3);

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 3.86-3.74 (4H, m), 2.76-2.69 (4H, m), 1.96-1.88 (2H, m).

DESCRIPCION 4

6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (D4)

Se añade lentamente una solución de bromo (5.2 ml, 0.102 mol) en ácido acético (120 ml) a una solución de 1-(trifluoroacetil)hexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 3) (21.37 g, 0.102 mol) en ácido acético (120 ml) a una proporcionar tal que se decolore la solución antes de la siguiente adición. En la terminación de la adición la mezcla se evapora para proporcionar un aceite móvil amarillo, que se disuelve en etanol (200 ml), tratada con tiourea (7.76 g, 0.102 mol) y se calienta a reflujo durante 18 horas. El solvente se remueve por evaporación y el residuo

se disuelve en agua (250 ml). La mezcla se basifica usando una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae con diclorometano (6 x 100 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan para proporcionar un sólido crema que se tritura con dietil éter y se filtra para producir el compuesto del titulo (D4);

EM (ES+) m/e 266 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 5

2-yodo-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (D5)

6-(Trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-amina (se puede preparar como se describe en la descripción 4) (4.79 g, 18.1 mmol) se suspende en agua (50 ml), se enfría en un baño helado y se trata con ácido sulfúrico concentrado (25 ml) gota a gota. Se enfría la mezcla resultante en un baño de hielo/metanol y se añade a gotas una solución de nitrito de sodio (1.25 g, 18.1 mmol) en agua. La mezcla resultante se agita a 10°C durante 25 minutos y se añade a gotas una solución de yoduro de potasio (4.5 g, 27.2 mmol) en agua (25 ml). La suspensión marrón resultante se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vierte cautelosamente en solución saturada de bicarbonato de sodio (800 ml). La solución se extrae con diclorometano (x 4). Los extractos de diclorometano se combinan, se secan bajo sulfato de

magnesio y se evaporan *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con diclorometano seguido por acetato de etilo/diclorometano (5:95) para producir el producto del titulo (D5).

EM (AP+) m/e 377 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 6

2-(4-bromofenil)-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (D6)

2-Yodo-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5,-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (100 mg, 0.27 mmol), ácido (4-bromofenil)borónico (59 mg, 0.30 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (19 mg, 0.03 mmol) y carbonato de sodio (63 mg, 0.59 mmol) se añaden juntos en tolueno (4 ml) y agua (1 ml) y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón durante 18 horas. Una cantidad adicional de ácido (4-bromofenil)borónico (59 mg, 0.30 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (19 mg, 0.03 mmol) se añaden y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae acetato de etilo con acetato de etilo (x 2). Se combinan las capas de acetato de etilo, se secan bajo sulfato de magnesio y se evaporan *in vacuo*. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con acetato de etilo/pentano (1:9) para producir el compuesto del titulo (D6).

EM (AP+) m/e 407 $[M+2H^+]$.

DESCRIPCION 7

1-metil-3-{4-[6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]fenil}-2-imidazolidinona (D7)

2-(4-Bromofenil)-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 6) (50 mg, 0.12 mmol), 1-metil-2-imidazolidinona (24 mg, 0.24 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (6 mg, 0.006 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (10 mg, 0.018 mmol) y carbonato de cesio (59 mg, 0.18 mmol) se añaden juntos en dioxano (2 ml) y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón durante 4 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (x 2). Se combinan las capas de acetato de etilo, se secan bajo sulfato de magnesio y se evapora *in vacuo*. El residuo se purifica por cromatografía de columna con acetato de etilo/pentano (4:1) para producir el producto del titulo (D7),

EM (AP+) m/e 425 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 8

1-Metil-3-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-2-imidazolidinona (D8)

1-Metil-3-{4-[6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]fenil}-2-imidazolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 7) (32 mg, 0.08 mmol) se suspende en metanol (1 ml), se trata con carbonato de potasio (55 mg) y agua (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluye con metanol y se pasa en una columna SCX eluyendo con metanol y amoníaco/metanol 2M. Las fracciones básicas se combinan y evaporan in vacuo para producir el producto del titulo (D8).

EM (AP+) m/e 329 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 9

1,1-Dimetiletil-3-(aminocarbonotioil)-1-pirrolidinocarboxilato (D9)

A una solución de 1,1-dimetiletil-3-ciano-1-pirrolidinocarboxilato (5.00 g, 25.5 mmol) en 1,3-dimetil-2-imidazolidinona (50 ml) se añade hexametildisilatiano (12.7 g, 71.4 mmol) y una solución al 30% de metóxido de sodio en metanol (9.70 ml) se añade simultáneamente gota a gota. La mezcla azul/verde resultante se deja agitar a temperatura ambiente toda la noche, se vierte en agua (100 ml) y se extrae con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los

1A2

extractos combinados se lavan con agua, se secan sobre sulfato de sodio y se evaporan. La mezcla cruda se purifica usando cromatografía de gel de sílice para producir el producto (D9);

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1.46 (H, s), 2.12-2.25 (2H, m), 3.21-3.42 (2H, m), 3.55-3-74 (3H, m), 7.04 (1H, br s), 7.48 (1H, br s).

DESCRIPCION 10

4-(5,6,7,8-Tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzonitrilo (D10)

2-Yodo-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (0.065 g, 0.17 mmol), ácido (4-cianofenil)borónico (0.03 g, 0.21 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (12 mg, 0.017 mmol) y carbonato de sodio (0.043 g, 0.41 mmol) se añaden juntos en tolueno (2 ml) y agua (0.5 ml) y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con agua y metano y después se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después con amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y se purifican mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoníaco/metanol 2M y diclorometano (5:95) para producir el producto (D10);

EM (ES+) m/e 256 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 11

2-Yodo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (D11)

Método A

2-Yodo-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (350 mg, 0.93 mmol) y carbonato de potasio (642 mg, 4.65 mmol) se añaden juntos en metanol (3 ml) y agua (3 ml) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después con amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan para producir el producto (D11);

EM (ES+) m/e 281 $[M+H]^+$.

Método B

A una suspensión de 2-yodo-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (300 mg, 0.8 mmol) en metanol-agua (20 ml-10 ml) se añade carbonato de potasio (55 mg, 4.0 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de este tiempo la reacción se acidifica con ácido clorhídrico 2M y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX), se lava con metanol y después con amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se evaporan in vacuo para producir

el producto (D11);

EM (ES+) m/e 281 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 12

6-Ciclobutil-2-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (D12)

Método A

2-Yodo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 11) (245 mg, 0.88 mmol) se disuelve en diclorometano (5 ml), se trata con ácido acético (2 gotas) y ciclobutanona (0.13 mg, 1.76 mmol). La mezcla se agita durante 15 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (373 mg, 1.76 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 1 hora. La mezcla se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después con amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan para producir el producto (D12);

EM (ES+) m/e 335 $[M+H]^+$.

Método B

A una suspensión de 2-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 11, método B) (180 mg, 0.64 mmol) en diclorometano (7 ml) se

añaden 3 gotas de ácido acético, ciclobutanona (72 ul, 0.96 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (203 mg, 0.96 mmol). La mezcla resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 0.5 horas. La mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico 2M y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX), se lava con metanol y después con amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se evaporan *in vacuo* para producir el producto (D12);

EM (ES+) m/e 334 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 13

5-(Trimetilestananilo)-2-piridinacarbonitrilo (D13)

5-Bromo-2-piridinacarbonitrilo (500 mg, 2.73 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (158 mg, 0.14 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (1.11 mg, 3.00 mmol) se añaden juntos en tolueno (10 ml), se tratan con una solución de hexametildiestaño (985 mg, 3.00 mmol) en tolueno y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón durante 30 minutos. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. El solvente se remueve bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/pentano (1:9). El producto se purifica adicionalmente por cromatografía de columna eluyendo con diclorometano (100%) para producir el producto (D13);

EM (ES+) m/e 268 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 14

2-Cloro-5-(trimetilestananilo)piridina (D14)

Una mezcla de 2-cloro-5-yodopiridina (1.00 g, 4.18 mmol), hexametildiestaño (1.94 g, 5.92 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.49 g, 0.42 mmol) en tolueno (10 ml) se calienta a reflujo bajo argón durante 3 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se filtra. El filtrado se evapora y se purifica usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con pentano para producir el producto (D14);

EM (ES+) m/e 277 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 15

2-Cloro-5-(tributilestananilo)piridina (D15)

A una solución de hexabutildiestaño (5.20 ml, 10.4 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0°C se añade n-butillitio (solución 1.6M en hexanos) (6.5 ml, 10.4 mmol). La solución amarilla resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después de este tiempo una solución de 2-cloro-5-bromopiridina (1.00 g, 5.20 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añade y la solución amarillo/marrón resultante se deja calentar a temperatura ambiente por 4 horas. La mezcla se evapora y se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con pentano para producir el producto (D15);

EM (ES+) m/e 402 & 404 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 16

2-(6-Cloro-3-piridinil)-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (D16)

Método A

2-Yodo-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (100 mg, 0.27 mmol), 2-cloro-5-(trimetilestananilo)piridina (se puede preparar como se describe en la descripción 14) (97 mg, 0.35 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (19 mg, 0.016 mmol) se añaden juntos en tolueno (2 ml) y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón durante 6 horas. Se añade tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (19 mg, 0.016 mmol) y la mezcla de reacción se calienta bajo reflujo bajo argón durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/pentano (1:4 a 1:1) para producir el producto (D16);

EM (ES+) m/e 362 $[M+H]^+$.

Método B

2-Yodo-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-

d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (200 mg, 0.53 mmol), 2-cloro-5-(trimetilestananil)piridina (se puede preparar como se describe en la descripción 14) (190 mg, 0.69 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (73 mg, 0.06 mmol) se añaden juntos en tolueno (5 ml) y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/pentano (1:4) para producir el producto (D16);

EM (ES+) m/e 362 $[M+H]^+$.

Método C

2-Yodo-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazlo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (200 mg, 0.53 mmol), 2-cloro-5-(trimetilestananil)piridina (se puede preparar como se describe en la descripción 14) (191 mg, 0.69 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (74.0 mg, 0.064 mmol) en tolueno (4 ml) se calienta a reflujo bajo argón durante la noche. Una porción adicional de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (37.0 mg, 0.032 mmol) se añade y la mezcla se calienta a reflujo durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se evapora y purifica usando cromatografía en gel de sílice, se eluye con una mezcla de acetato de etilo y pentano (25-50%) para producir el producto (D16);

EM (ES+) m/e 362 $[M+H]^+$.

Método D

2-Yodo-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (150 mg, 0.40 mmol), 2-cloro-5-(tributilestananil)piridina (se puede preparar como se describe en la descripción 15) (357 mg, 0.89 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (28.0 mg, 0.04 mmol) en tolueno (10 ml) se calienta a reflujo durante 2.5 horas y después por un fin de semana. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se evapora y se purifica usando cromatografía en gel de sílice, se eluye con una mezcla de acetato de etilo y pentano (0-100%) para producir el producto (D16);

EM (ES+) m/e 362 $[M+H]^+$.

Método E

Una solución de 2-yodo-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (250 mg, 0.665 mmol), 2-cloro-5-(trimetilestananil)piridina (se puede preparar como se define en la descripción 14) (239 mg, 0.865 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (46 mg, 0.04 mmol) en tolueno (2 ml) y se calienta bajo reflujo bajo argón durante 3 horas. Una cantidad adicional de (tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (46 mg, 0.04 mmol) se añade y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón toda la noche. La reacción se

deja enfriar y se purifica usando cromatografía en gel de sílice para producir el producto (D16);

EM (ES+) m/e 362 $[M+H]^+$.

Método F

Una solución de 2-yodo-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (120 mg, 0.319 mmol), 2-cloro-5-(tributilestananil)piridina (se puede preparar como se describe en la descripción 15) (160 mg, 0.415 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (22 mg, 6% mol) en 2 ml de tolueno se calientan a reflujo bajo argón durante 3 horas. Una cantidad adicional de (tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (22 mg, 6% mol) se añade y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón toda la noche. La reacción se deja enfriar y se purifica usando cromatografía en gel de sílice para producir el producto (D16);

EM (ES+) m/e 362 $[M+H]^+$.

Método G

2-Yodo-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (200 mg, 0.53 mmol), 2-cloro-5-(trimetilestananil)piridina (se puede preparar como se describe en la descripción 14) (191 mg, 0.69 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (74.0 mg, 0.064 mmol) en tolueno (4 ml) se

calientan a reflujo bajo argón toda la noche. Una porción adicional de tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (37.0 mg, 0.032 mmol) se añade y la mezcla se calienta a reflujo durante 2.5 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se evapora y se purifica usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y pentano (25-50%) para producir el producto (D16);

EM (ES+) m/e 362 $[M+H]^+$.

Método H

2-Yodo-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (150 mg, 0.40 mmol), 2-cloro-5-(tributilestananil)piridina (se puede preparar como se describe en la descripción 15) (357 mg, 0.89 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (28.0 mg, 0.04 mmol) en tolueno (10 ml) se calienta a reflujo durante 2.5 horas y después durante un fin de semana. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se evapora y se purifica usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y pentano (0-100%) para producir el producto (D16);

EM (ES+) m/e 362 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 17

1-{5-[6-(Trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]-2-piridinil}-2-pirrolidinona (D17)

2-(6-Cloro-3-piridinil)-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 16, método A) (51 mg, 0.14 mmol), 2-pirrolidinona (0.02 ml, 0.28 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (6 mg, 0.007 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (12 mg, 0.021 mmol) y carbonato de cesio (68 mg, 0.21 mmol) se añaden juntos en dioxano (2 ml) y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo y se añade agua. Se separa la capa de acetato de etilo, se seca bajo sulfato de magnesio y se evapora. Se purifica el residuo mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/pentano (1:1 a 4:1) para producir el producto (D17);

EM (ES+) m/e 411 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 18

1-[5-(5,6,7,8-Tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinil]-2-pirrolidinona (D18)

1-[5-(5,6,7,8-Tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-

piridinil]-2-pirrolidinona se prepara a partir de 1-{5-[6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]-2-piridinil}-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 17) y carbonato de potasio usando un procedimiento análogo al que se describe en la descripción 11;

EM (ES+) m/s 315 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 19

1-Metil-3-{5-[6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]-2-piridinil}-2-imidazolidinona (D19)

1-Metil-3-{5-[6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]-2-piridinil}-2-imidazolidinona se prepara a partir de 2-(6-cloro-3-piridinil)-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 16, método B) y 1-metil-2-imidazolidinona usando un procedimiento análogo al que se describe en la descripción 17;

EM (ES+) m/e 426 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 20

1-Metil-3-[5-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinil]-2-imidazolidinona (D20)

1-Metil-3-[5-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-

2-piridinil]-2-imidazolidinona se prepara a partir de 1-metil-3-{5-[6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]-2-piridinil}-2-imidazolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 19) y carbonato de potasio usando un procedimiento análogo al que se describe en la descripción 11;

EM (ES+) m/e 330 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 21

2-(6-Cloro-3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (D21)

Método A

2-(6-Cloro-3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina se prepara a partir de 2-(6-cloro-3-piridinil)-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 16, Método D) y carbonato de potasio usando un procedimiento análogo al que se describe en la descripción 11, método A;

EM (ES+) m/e 266 $[M+H]^+$.

Método B

2-(6-Cloro-3-piridinil)-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 16) (110 mg, 0.31 mmol) se disuelve en metanol (3 ml) y agua (3 ml) y se trata con carbonato de potasio (210 mg, 1.52 mmol). La mezcla se

deja agitar a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluye con metanol y se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después en amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen para producir el producto (D21);

EM (ES+) m/e 266 $[M+H]^+$.

Método C

A una suspensión de 2-(6-cloro-3-piridinil)-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 16, método E ó F) (175 mg, 0.485 mmol) en metanol-agua (8 ml-4ml) se añade carbonato de potasio (335 mg, 2.425 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo la reacción se acidifica con ácido clorhídrico 2M y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX), se lava con metanol y después con amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se evaporan in vacuo para producir el producto (D21);

EM (ES+) m/e 266 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 22

6-(Tributilestananilo)-3-piridinocarbonitrilo (D22)

A una solución de hexabutildiestaño (3.98 ml, 7.94 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) a 0^oC se añade n-butillitio (solución 2.7 M en heptano)

(2.94 ml, 7.94 mmol). La mezcla resultante se deja agitar a 0°C durante 15 minutos. Después de este tiempo se añade una solución de 6-cloro-3-piridinocarbonitrilo (1.00 g, 7.22 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml). La solución marrón resultante se deja calentar lentamente a temperatura ambiente durante la noche. Se evapora y purifica usando cromatografía de columna fluyendo con una mezcla de acetato de etilo en pentano (0-10%) para producir el producto (D22);

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 0.89 (9H, m), 1.14 (6H, m), 1.35 (6H, m), 1.53 (6H, m), 7.55 (1H, d), 7.71 (1H, dd), 8.95 (1H, d).

DESCRIPCION 23

6-[6-(Trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin2-il]-3-piridinacarbonitrilo (D23)

Una mezcla de 2-yodo-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (120 mg, 0.32 mmol), 6-(tributilestananilo)-3-piridinacarbonitrilo (se puede preparar como se describe en la descripción 22) (188 mg, 0.48 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (11.0 mg, 0.016 mmol) en tolueno (5 ml) se calienta a reflujo durante 3.5 horas. Una porción adicional de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (11.0 mg, 0.016 mmol) se añade y se calienta a reflujo continuo durante 3 horas y después toda la noche. La mezcla se evapora y se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con

una mezcla de acetato de etilo en pentano (0-50%) para producir el producto (D23);

EM (ES+) m/e 353 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 24

6-(5,6,7,8-Tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-3-piridinacarbonitrilo (D24)

A una solución de 6-[6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]-3-piridinacarbonitrilo (se puede preparar como se describe en la descripción 23) (70.0 mg, 0.20 mmol) en dioxano (2 ml) y agua (0.5 ml) se añade carbonato de sodio (42.0 mg, 0.40 mmol) y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 3.5 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se acidifica usando HCl 2M. La mezcla entonces se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después con amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se combinan y evaporan para producir el producto (D24);

EM (ES+) m/e 257 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 25

Acido 6-metil-2-pirazinacarboxílico (D25)

2,6-Dimetilpirazina (500 mg, 4.60 mmol) se disuelve en agua (10

ml), se calienta a 70°C y se añade gota a gota $KMnO_4$ en agua (25 ml). La mezcla se agita y se calienta toda la noche. Después del enfriamiento a temperatura ambiente la torta de MnO_2 se filtra y se lava con agua varias veces. El filtrado se acidifica con solución de HCl 5M (pH 1.5) y se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). El residuo se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para producir el producto (D25);

EM (ES+) m/e 139 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 26

Acido 2-metil-4-piridinacarboxílico (D26)

Un balón lleno de hidrógeno se une a un matraz que contiene ácido 2-cloro-6-metil-4-piridinacarboxílico (350 mg, 2.10 mmol), paladio en carbón activado al 10% (88.0 mg, 0.08 mmol), trietilamina (1 ml) y etanol (15 ml). La mezcla se agita durante la tarde y la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra a través de celite y se lava con etanol. El solvente se evapora y el residuo se tritura con diclorometano y se filtra para producir el producto (D26);

EM (ES+) m/e 138 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 27

2-(4-piperidinil)-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (D27)

1-(Trifluoroacetil)hexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 3) (1.00 g, 4.78 mmol) se disuelve en ácido acético (10 ml) y la mezcla se calienta a 60°C. Después se añade gota a gota bromo (0.25 ml, 4.78 mmol) en ácido acético (10 ml) a una proporción tal que la solución se decolora entre la adición de las gotas. La mezcla se agita a 60°C durante 30 minutos. El ácido acético se evapora y forma azeótropo con tolueno. La mezcla se re-disuelve en etanol, se trata con 1,1-dimetiletil-4-(aminocarbonotioil)-1-piperidinacarboxilato (2.34 g, 9.57 mmol) y se calienta a reflujo durante 4 horas y después toda la noche. La mezcla se diluye con metanol y se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX), se lava con metanol y después con amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se combinan y se evaporan para producir el producto crudo que se purifica usando cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M en metanol y diclorometano (10%) para producir el producto (D27);

EM (ES+) m/e 334 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 28

2-[1-(4-piridinilcarbonil)-4-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (D28)

Una mezcla de ácido 4-piridinacarboxílico (74.0 mg, 0.60 mmol), 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (81 mg, 0.60 mmol), y N-ciclohexilcarbodiimida, N'-metil poliestireno (2.1 mmol/g) (286 mg, 0.60 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo una solución de 2-(4-piperidinil)-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 27) (100 mg, 0.30 mmol) en dimetilformamida (5 ml) se añade y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas y después a 70°C durante 1.5 horas. La mezcla se filtra y el solvente se evapora. Se añaden carbonato de potasio (249 mg, 1.8 mmol), metanol (3 ml) y agua (0.5 ml) y la mezcla se agita a 60°C toda la noche. La mezcla entonces se acidifica a un pH de 4 con ácido acético y se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después con amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y se purifican usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M en metanol y diclorometano (7%) para producir el producto (D28);

EM (ES+) m/e 343 $[M+H]^+$.

161

DESCRIPCION 29

1-Óxido de 2-metilpirimidina (D29)

2-Metilpirimidina (se puede preparar de acuerdo al procedimiento descrito en J. Med. Chem., 2006, 48, 1367) (250 mg, 2.66 mmol) se disuelve en ácido acético (5 ml), se trata con peróxido de hidrógeno acuoso (solución al 27.5% en agua) y se calienta a 70°C bajo argón durante 5.5 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y el solvente se evapora, se disuelve nuevamente en agua y se vuelve a evaporar. Se basifica mediante la adición de solución de carbonato de sodio 1M (5 ml) y se extrae con cloroformo (5 x 30 ml). Las capas de cloroformo se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan para producir el producto (D29);

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 2.75 (3H, s), 7.21 (1H, dd), 8.17 (1H, dd), 8.40 (1H, dd).

DESCRIPCION 30

2-Metil-4-pirimidinacarbonitrilo (D30)

1-Oxido de 2-metilpirimidina (se puede preparar como se describe en la descripción 29) (100 mg, 0.91 mmol) se disuelve en acetonitrilo (4 ml) y se trata con cianuro de trimetilsililo (363 µl, 2.73 mmol) y trietilamina (252 µl, 1.82 mmol). La mezcla se calienta bajo argón a reflujo durante 5 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se evapora el

solvente. El residuo se divide entre solución de carbonato de sodio (1M) (10 ml) y diclorometano (3 x 50 ml). Las capas de diclorometano se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan para producir el producto (D30);

EM (ES+) m/e 120 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 31

Acido 2-metil-4-pirimidinacarboxílico (D31)

2-Metil-4-pirimidinacarbonitrilo (se puede preparar como se describe en la descripción 30) (62.0 mg, 0.52 mmol) se disuelve en etanol (3 ml), se trata con solución de hidróxido de sodio al 10% (3 ml) y se calienta a reflujo durante 5 horas. El etanol se evapora y la mezcla se disuelve en agua y se acidifica con solución de HCl 5M (pH 1). Se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para producir el producto (D31);

EM (ES+) m/e 139 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 32

2-Formil-3-oxopropanoato de etilo (D32)

A un matraz de 3 cuellos de 250 ml, seco, se añade hidruro de sodio (60% en aceite) (778 mg, 32.4 mmol) en dietil éter (35 ml). Se une un

condensador y el matraz se coloca bajo una atmósfera de argón. La mezcla se agita y se enfría a 0°C. Se añade gota a gota formiato de etilo (22 ml, 270 mmol), seguido por una solución de 3,3-bis(metiloxi)propanoato de metilo (3.83 ml, 27.0 mmol) en dietil éter (25 ml) se añade gota a gota durante 10 minutos. La mezcla se agita a 0°C durante 1.5 horas y después se calienta a temperatura ambiente toda la noche. Se vierte en 100 ml de agua helada y se extrae con dietil éter (3 x 50 ml) que se desecha. La fase acuosa se acidifica (pH 3) con HCl concentrado (3 ml) y se extrae con diclorometano (5 x 50 ml), se seca, se filtra y se evapora. El residuo se purifica usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol y diclorometano (0-25%) para producir el producto (D32);

EM (ES+) m/e 143 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 33

2-Metil-5-pirimidinacarboxilato de etilo (D33)

2-Formil-3-oxopropanoato de etilo (se puede preparar como se describe en la descripción 32) (745 mg, 5.17 mmol) se disuelve en etanol (15ml). Clorhidrato de acetamidina (489 mg, 5.17 mmol) y etóxido de sodio en etanol (0.41 ml, 5.17 mmol) se añaden y la mezcla se calienta bajo argón a reflujo durante 6 horas y después toda la noche. El solvente se evapora y el residuo se trata con agua (50 ml) y se extrae con dietil éter (4 x 30 ml). Las capas de dietil éter se combinan, se secan sobre sulfato de magnesio, se

filtran y se evaporan. El producto crudo se purifica usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y pentano (20-50%) para producir el producto (D33);

EM (ES+) m/e 167 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 34

Acido 2-metil-5-pirimidinacarboxílico (D34)

2-metil-5-pirimidinacarboxilato de etilo (se puede preparar como se describe en la descripción 33) (60.0 mg, 0.36 mmol) se disuelve en etanol (3 ml), se trata con solución de hidróxido de sodio 2M (0.54 ml, 1.08 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. El etanol se evapora, se añade agua (50 ml) y la solución se acidifica con solución de HCl 2M. Se extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para producir el producto (D34);

EM (ES+) m/e 139 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 35

(1Z)-N-hidroxietanimidamida (D35)

Una mezcla de acetonitrilo (1.7 ml, 32.9 mmol) y una solución acuosa al 50% de hidroxilamina (2.5 ml, 37.9 mmol) en etanol (5 ml) se calienta a reflujo durante 4.5 horas. El solvente se evapora para proporcionar

un sólido cristalino blanco que se tritura con dietil éter, se filtra y se seca en el horno a vacío para producir el producto (D35);

^{1}H RMN (d^6-DMSO) δ 1.62 (3H, s), 5.34 (2H, br s), 8.65 (1H, s).

DESCRIPCION 36

5-(Trimetilestananil)-2-pirazinacarboxilato de metilo (D36)

5-Cloro-2-pirazinacarboxilato de metilo (1.0 g, 5.81 mmol) y yoduro de tetrabutilamonio (2.36 g, 6.4 mmol) se desgasifican en 20 ml de tolueno seco durante 10 minutos, mientras se añade hexametildiestaño (2.1 g, 6.4 mmol) a 10 ml de tolueno desgasificado seco. Se añade tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (340 mg, 5% mol) a la mezcla de reacción conjuntamente con hexametildiestaño en tolueno seco. La mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón durante 2 horas. La reacción se deja enfriar, se remueven los volátiles bajo presión reducida y el residuo se purifica usando cromatografía en gel de sílice para producir el producto (D36);

EM (ES+) m/e 302 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 37

3-(5,6,7,8-Tetrahidro-4H-[1,3]-tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzonitrilo (D37)

Una mezcla de 2-yodo-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (150 mg, 0.4 mmol) (se puede preparar como se

describe en la descripción 5), ácido (3-cianofenil)borónico (87 mg, 0.6 mmol) y tetrakis trifenilfosfina paladio (0) (5 mg, 0.04 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5 ml) y solución de carbonato de sodio 1M (1 ml) se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar y se purifica en un cartucho de intercambio iónico SCX 5g eluyendo con metanol y después con amoníaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan para producir el compuesto del titulo (D37);

EM (ES+) m/e 256 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 38

N,N-dimetil-4-[5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]anilina (D38)

2-Yodo-6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (100 mg, 0.266 mmol), ácido [4-(dimetilamino)fenil]borónico (53 mg, 0.32 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (19 mg, 10% mol) y carbonato de sodio (106 mg, 1.0 mmol) se añaden juntos en dioxano (2 ml) y agua (0.5 ml) y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón durante 2 horas. Después de este tiempo, una cantidad adicional de carbonato de sodio (106 mg, 1.0 mmol) en 0.5 ml de agua se añade y la mezcla resultante se calienta bajo argón bajo reflujo por una hora más. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se deja enfriar, se acidifica a un pH=1 con ácido clorhídrico 2N y se aplica a un

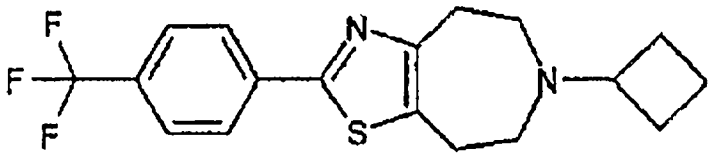
167

cartucho de intercambio iónico (SCX), se lava con metanol y después con amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se evaporan in vacuo para producir el producto (D38);

EM (ES+) m/e 274 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 1

6-Ciclobutil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E1)



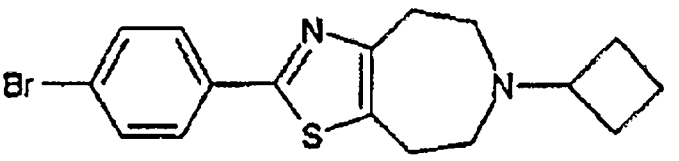
Una mezcla cruda de 5-bromo-1-ciclobutilhexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 2) (1.2 mmol) y 4-(trifluorometil)bencenocarbotioamida (0.38 g, 1.85 mmol) en etanol se calienta bajo reflujo durante 18 horas. La reacción entonces se enfría, se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después CON amonÍaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y el residuo se purifica usando cromatografía de fase inversa para producir el producto (E1);

EM (ES+) m/e 353 $[M+H]^+$.

168

EJEMPLO 2

2-(4-Bromofenil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E2)



Método A

2-(4-bromofenil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E2) se prepara a partir de 1-ciclobutilhexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 2) y 4-bromobencenocarbotioamida usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 1;

EM (ES+) m/e 363 y 365 $[M+H]^+$.

Método B

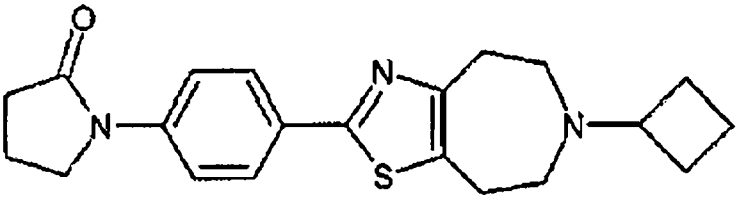
1-Ciclobutilhexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 1, método B) (500 mg, 2.99 mmol) se disuelve en ácido acético (3 ml), se trata con bromo (0.15 ml, 2.99 mmol) y se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 6 horas. La mezcla se evapora y forma azeótropo con tolueno. El producto crudo se disuelve en etanol (5 ml), se trata con 4-bromobencenocarbotioamida (969 mg, 4.49 mmol) y se calienta bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura

ambiente, el sólido resultante se colecta mediante filtración y se redisuelve en una mezcla de diclorometano/metanol/dimetilformamida. Esta solución se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después con amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan para producir el producto (E2);

EM (ES+) m/e 364 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 3

1-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-2-pirrolidinona (E3)



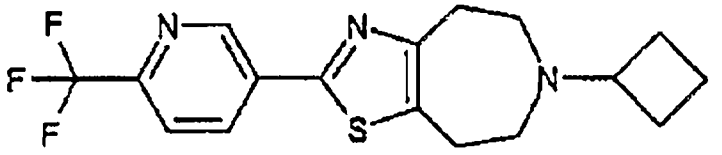
Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 2) (0.05 g, 0.14 mmol), pirrolidinona (0.014 g, 0.17 mmol), carbonato de cesio (0.064 g, 0.2 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (0.0065 g, 0.007 mmol), y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (Xantphos) (0.012 g, 0.021 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calienta bajo argón a 100°C. La reacción entonces se enfría a temperatura ambiente, se diluye con diclorometano, se lava con agua, se seca con Na_2SO_4 y se reduce. La mezcla de reacción cruda entonces se purifica usando cromatografía de fase inversa para producir el

producto del titulo (E3);

EM (ES+) m/e 368 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 4

6-Ciclobutil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E4)



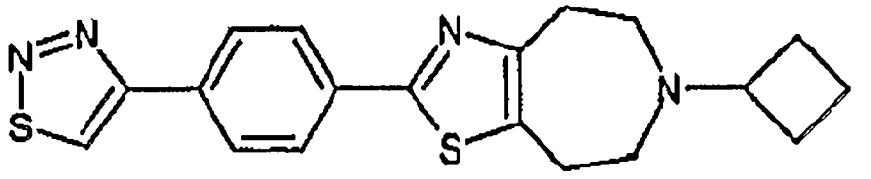
6-Ciclobutil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E4) se prepara a partir de 5-bromo-1-ciclobutilhexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 2) y 6-(trifluorometil)-3-piridinacarbotioamida usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 1;

EM (ES+) m/e 354 $[M+H]^+$.

171

EJEMPLO 5

6-Ciclobutil-2-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E5)

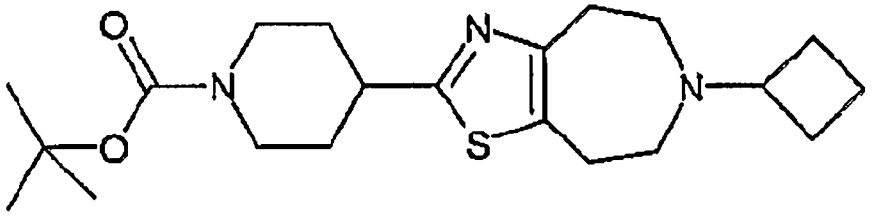


6-Ciclobutil-2-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E5) se prepara a partir de 5-bromo-1-ciclobutilhexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 2) y 4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)bencenocarbotioamida usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 1;

EM (ES+) m/e 369 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 6

4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (E6)



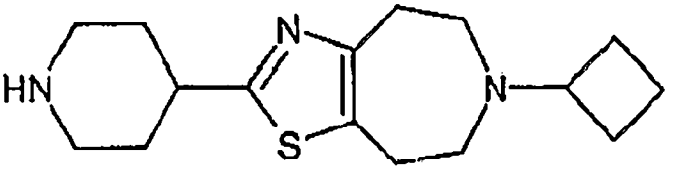
4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (E6) se prepara a partir de 5-bromo-

1-ciclobutilhexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 2) y 4-(aminocarbonotioil)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 1;

EM (ES+) m/e 392 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 7

6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E7)



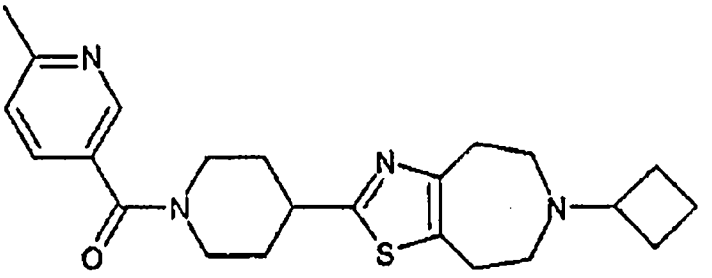
Una solución de 4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en el ejemplo 6) (0.30 g, 0.77 mmol) en diclorometano (4 ml) se trata con ácido trifluoroacético (2 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante una hora. La reacción entonces se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después con amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen para producir el producto (E7);

EM (ES+) m/e 292 $[M+H]^+$.

173

EJEMPLO 8

6-Ciclobutil-2-{1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E8)

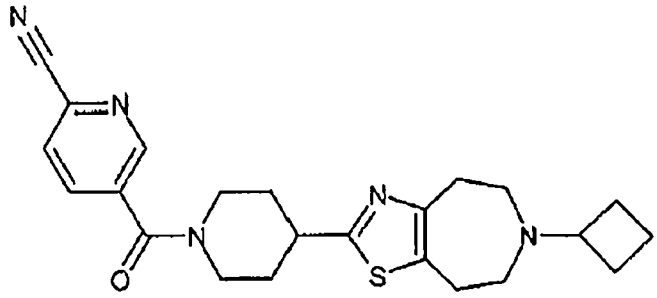


Una suspensión de ácido 6-metil-3-piridinacarboxílico (0.019 g, 0.14 mmol), 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (19 mg, 0.14 mmol), y N-ciclohexilcarbodiimida, N´-metilpoliestireno (2.1 mmol/g) (0.067 g, 0.14 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se agita a temperatura ambiente por una hora. Después de este tiempo una solución de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) (0.02 g, 0.07 mmol) en diclorometano (2 ml) se añade y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción entonces se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y se purifican usando cromatografía en gel de sílice para producir el producto (E8);

EM (ES+) m/e 411 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 9

5-{[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]carbonil}-2-piridinacarbonitrilo (E9)



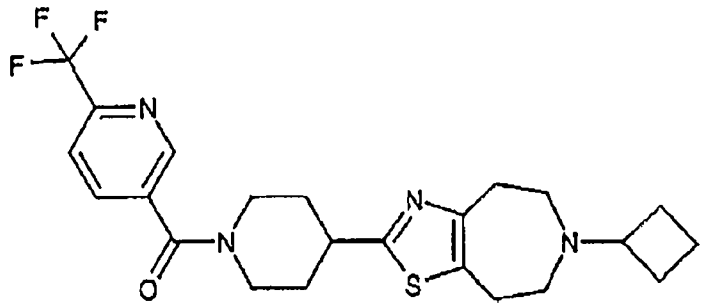
5-{[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]carbonil}-2-piridinacarbonitrilo (E9) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) y ácido 6-ciano-3-piridinacarboxílico usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 8;

EM (ES+) m/e 422 $[M+H]^+$.

175

EJEMPLO 10

6-ciclobutil-2-(1-{[6-(trifluorometil)-3-piridinil]carbonil}-4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E10)



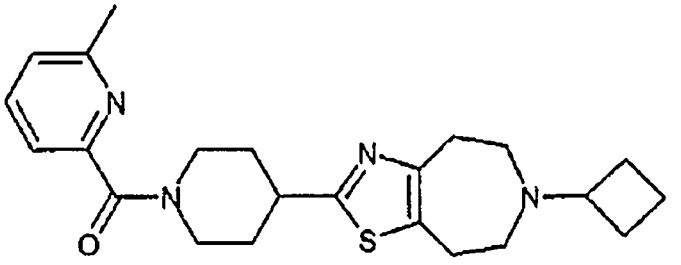
6-Ciclobutil-2-(1-{[6-(trifluorometil)-3-piridinil]carbonil}-4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E10) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) y ácido 6-(trifluorometil)-3-piridinacarboxílico usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 8;

EM (ES+) m/e 465 $[M+H]^+$.

176

EJEMPLO 11

6-Ciclobutil-2-{1-[(6-metil-2-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E11)



6-Ciclobutil-2-{1-[(6-metil-2-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E11) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) y ácido 6-metil-2-piridinacarboxílico usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 8;

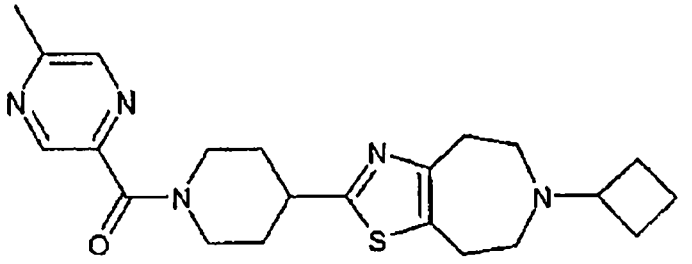
EM (ES+) m/e 411 $[M+H^{*+}$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1.60-1.78 (2H, m), 1.80-1.92 (4H, m), 2.01-2.20 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.61 (4H, m), 2.87-2.89 (2H, m), 2.93-3.05 (4H, m), 3.13-3.22 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.79 (1H, m), 7.19 (1H, d), 7.37 (1H, d), 7.66 (1H, dd).

177

EJEMPLO 12

6-Ciclobutil-2-{1-[(5-metil-2-pirazinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E12)

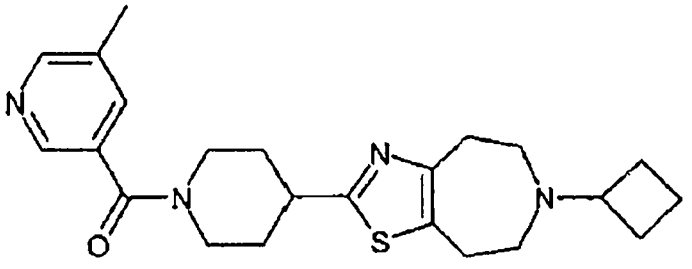


6-Ciclobutil-2-{1-[(5-metil-2-pirazinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E12) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]-tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) y ácido 5-metil-2-pirazinacarboxílico usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 8,

EM (ES+) m/e 412 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 13

6-Ciclobutil-2-{1-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E13)



6-Ciclobutil-2-{1-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-

198

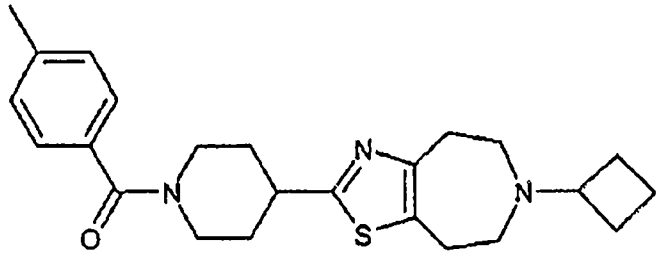
tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E13) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) y ácido 5-metil-3-piridinacarboxílico usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 8;

EM (ES+) m/e 411 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1.54-2.09 (6H, m), 2.11-2.16 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.64 (4H, m), 2.89 (2H, m), 2.97-3.07 (4H, m), 3.10-3.23 (2H, m), 3.85 (1H, br s), 4.73 (1H br s), 7.57 (1H, dd), 8.46 (1H, d), 8.49 (1H, d).

EJEMPLO 14

6-Ciclobutil-2-{1-[(4-metilfenil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E14)



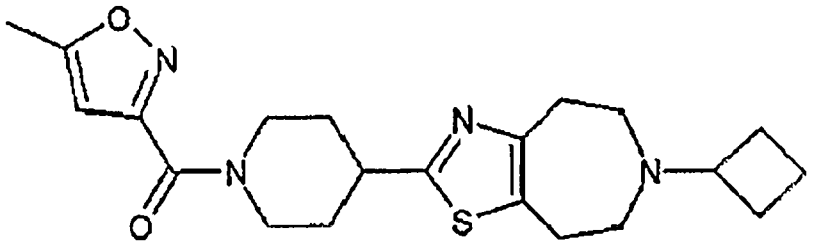
6-Ciclobutil-2-{1-[(4-metilfenil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E14) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) y ácido 4-metilbenzoico usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 8;

EM (ES+) m/e 410 $[M+H]^+$.

179

EJEMPLO 15

6-Ciclobutil-2-{1-[(5-metil-3-isoxazolil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E15)

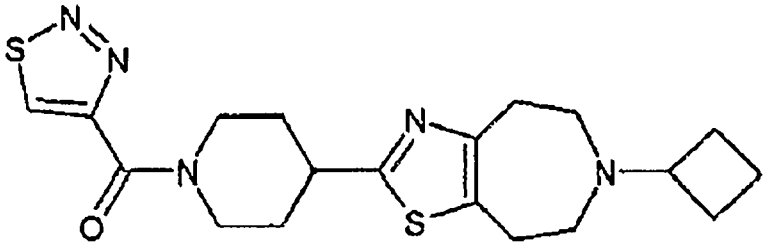


6-Ciclobutil-2-{1-[(5-metil-3-isoxazolil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E15) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) y ácido 5-metil-3-isoxazolcarboxílico usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 8;

EM (ES+) m/e 401 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 16

6-Ciclobutil-2-[1-(1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonil)-4-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E16)



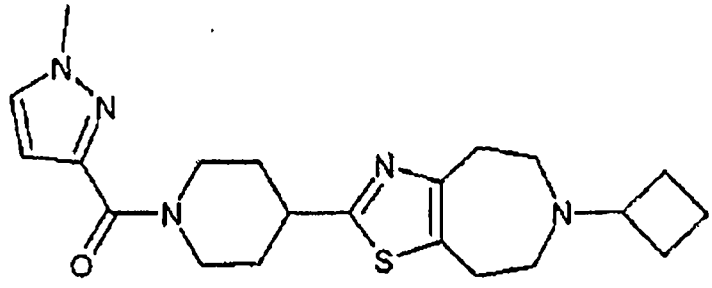
6-Ciclobutil-2-[1-(1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonil)-4-piperidinil]-5,6,7,8-

tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E16) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) y ácido 1,2,3-tiadiazol-4-carboxílico usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 8;

EM (ES+) m/e 404 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 17

6-Ciclobutil-2-{1-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E17)



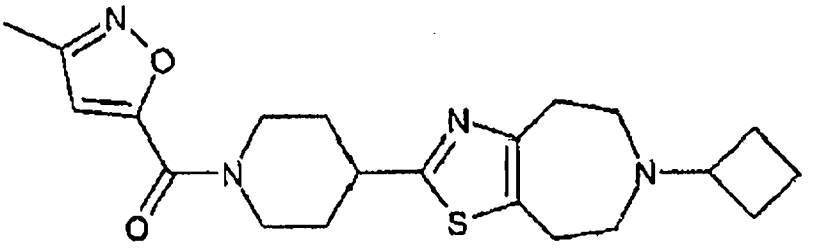
6-Ciclobutil-2-{1-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E17) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) y ácido 1-metil-1H-pirazol-3-carboxílico usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 8;

EM (ES+) m/e 400 $[M+H]^+$.

181

EJEMPLO 18

6-Ciclobutil-2-{1-[(3-metil-5-isoxazolil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E18)

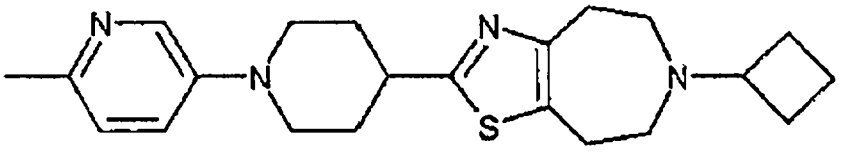


6-Ciclobutil-2-{1-[(3-metil-5-isoxazolil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E18) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) y ácido 3-metil-5-isoxazolcarboxílico usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 8;

EM (ES+) m/e 401 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 19

6-Ciclobutil-2-[1-(6-metil-3-piridinil)-4-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E19)



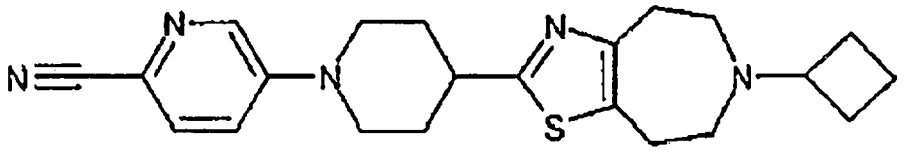
Una mezcla de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]-tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo

7) (0.07 g, 0.24 mmol), 5-bromo-2-metilpiridina (0.124 g, 0.72 mmol), terc-butóxido de sodio (0.092 g, 0.96 mmol), acetato de paladio (0.010 g, 0.04 mmol), y 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (BINAP) (0.062 g, 0.10 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calienta bajo argón a reflujo durante 18 horas. La reacción entonces se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y se purifican usando cromatografía en gel de sílice para producir el producto (E19);

EM (ES+) m/e 383 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 20

5-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-2-piridinacarbonitrilo (E20)



5-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-2-piridinacarbonitrilo (E20) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede prepara como se describe en el ejemplo 7) y 5-bromo-piridinacarbonitrilo usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 19;

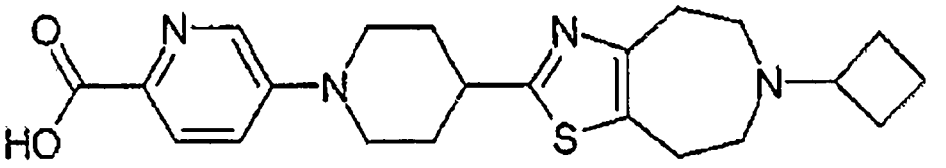
EM (ES+) m/e 394 $[M+H]^+$.

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ1.55-2.24 (10H, m), 2.71 (4H, m), 2.95-3.21 (8H, m), 3.94 (2H, m), 7.10 (1H, dd), 7.50 (1H, d), 8.25 (1H, d).

183

EJEMPLO 21

Acido 5-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-2-piridinacarboxílico (E21)

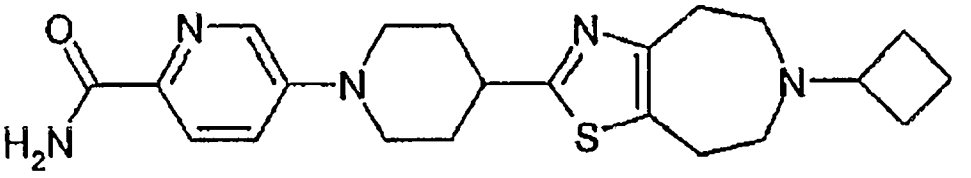


5-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-2-piridinacarbonitrilo (141 mg, 0.36 mmol; se puede prepara como se describe en el ejemplo 20) se disuelve en ácido fórmico (2ml) y se trata con ácido clorhídrico concentrado (2 ml). La mezcla se calienta a reflujo toda la noche. El solvente se evapora y el residuo forma azeótropo con tolueno para proporcionar el producto del titulo (E21);

EM (ES+) m/e 413 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 22

5-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil-2-piridinacarboxamida (E22)



Una mezcla de ácido 5-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil-2-piridinacarboxílico (60 mg, 0.15 mmol; se puede preparar como se describe en el ejemplo 21), 1-hidroxibenzotiazol (61 mg, 0.45 mmol) y N'-metil poliestireno de N-ciclohexilcarbodiimida (2.1 mmol/g, 214 mg, 0.45 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade amoníaco (solución 0.88) (9 ul) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla se diluye con metanol y se pasa en un cartucho de intercambio iónico (SCX), se eluye con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Se combinan las fracciones básicas y se evaporan. El residuo (50 mg) se disuelve en diclorometano (3 ml), se trata con N,N'-carbonildiimidazol (40 mg, 0.24 mmol) y se agita a temperatura ambiente toda la noche. Se añade amoníaco (solución 0.88) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. El solvente se evapora y se purifica el producto por cromatografía de columna (Biotage) con una mezcla de amoníaco 2M en metanol y diclorometano (5:95). Las

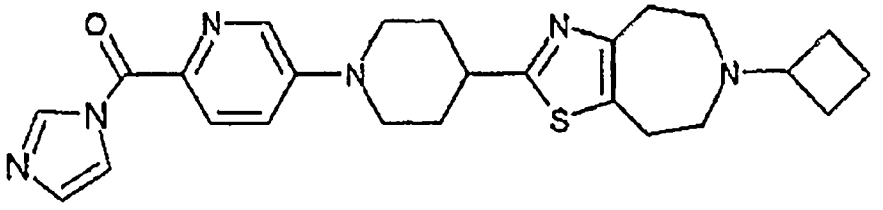
fracciones que contienen el producto se combinan y evaporan para proporcionar el producto del titulo (E22);

185

EM (ES+) m/e 412$[M+H]^+$.

EJEMPLO 23

6-Ciclobutil-2-{1-[6-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-3-piridinil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E23)

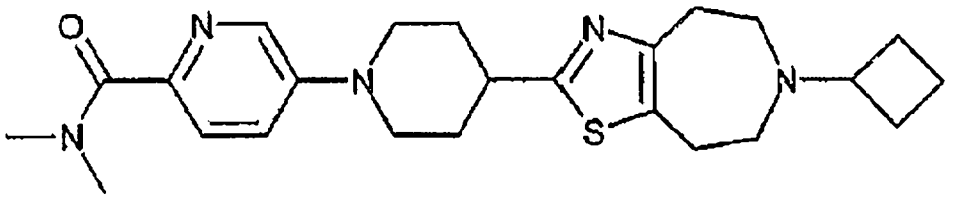


Una solución de ácido 5-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-2-piridinacarboxílico (se puede preparar como se describe en el ejemplo 21) (140 mg, 0.34 mmol) en diclorometano (5 ml) se trata con 1,1'-carbonildiimidazol (110 mg, 0.68 mmol) y se calienta a 40°C durante 2 horas. La mezcla se evapora a sequedad para producir el producto (E23), que se puede usar sin purificación adicional.

EJEMPLO 24

5-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-N,N-dimetil-2-piridinacarboxamida (E24)

186

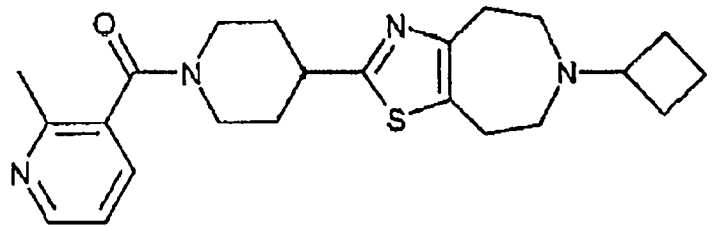


Una solución de 6-ciclobutil-2-{1-[6-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-3-piridinil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 23) (119 mg, 0.25 mmol) en diclorometano (3 ml) se trata con dimetilamina (0.50 ml, 1.00 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas y se deja reposar a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla cruda entonces se purifica usando cromatografía en gel de sílice y se purifica nuevamente usando cromatografía de fase inversa para producir el producto del titulo (E24);

EM (ES+) m/e 440 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 25

6-Ciclobutil-2-{1-[(2-metil-3-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E25)

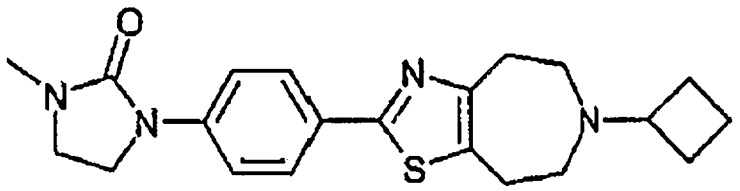


Una suspensión de ácido 2-metil-3-piridinacarboxílico (47.0 mg, 0.34 mmol), 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (46 mg, 0.34 mmol), y N'-metil poliestireno de N-ciclohexilcarbodiimida, (2.1 mmol/g) (162 mg, 0.34 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas. Después de este tiempo, una solución de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) (50.0 mg, 0.17 mmol) en dimetilformamida se añade y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción entonces se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después con amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y se purifican usando cromatografía en gel de sílice para producir el producto (E25);

EM (ES+) m/e 411 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 26

1-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-3-metil-2-imidazolidinona (E26)

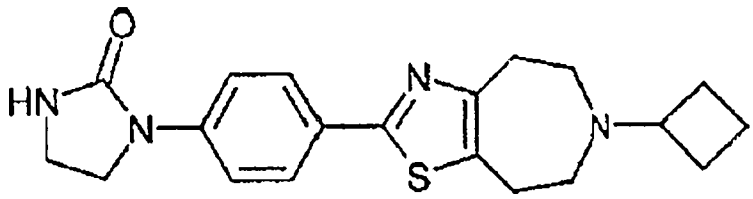


2-(4-bromofenil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 2) (45 mg, 0.12 mmol), 1-metil-2-imidazolidinona (24 mg, 0.24 mmol), tris(dibencilidenoacetona)paladio (0) (6 mg, 0.006 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (10 mg, 0.018 mmol) y carbonato de cesio (59 mg, 0.18 mmol) se añaden juntos en dioxano (2 ml) y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón durante 6 horas. Lamezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con metanol y se pasa en una columna SCX eluyendo con metanol y amoníaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan in vacuo para producir el compuesto del titulo (E26).

EM (AP+) m/e 383 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 27

1-{4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil}-2-imidazolidinona (E27)

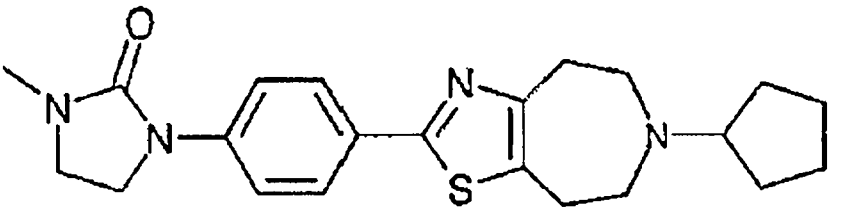


2-(4-Bromofenil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 2) (130 mg, 0.36 mmol), 2-imidazolidinona (185 mg, 2.15 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (16.5 mg, 0.018 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (31 mg, 0.054 mmol) y carbonato de cesio (176 mg, 0.54 mmol) se añaden juntos en dioxano (5 ml) y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón durante 18 horas. La mezcla de reacción se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con metanol y se pasa en una columna SCX eluyendo con metanol y amoníaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y evaporan *in vacuo*. El residuo se purifica usando autoprep dirigida por masa para producir el compuesto del titulo (E27);

EM (AP+) m/e 369 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 28

1-[4-(6-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-3-metil-2-imidazolidinona (E28)



1-Metil-3-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-2-imidazolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 8) (21 mg, 0.06 mmol) se disuelve en diclorometano (1 ml), se trata con ciclopentanona (0.01 ml) y ácido acético (1 gota). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 20 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (25 mg, 0.12 mmol) y la mezcla se agita durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluye con metanol y se pasa en una columna SCX eluyendo con metanol y amoníaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y evaporan in vacuo para producir el compuesto del titulo (E28);

EM (AP+) m/e 397 $[M+H]^+$.

EJEMPLOS 29-32 (E29-E32)

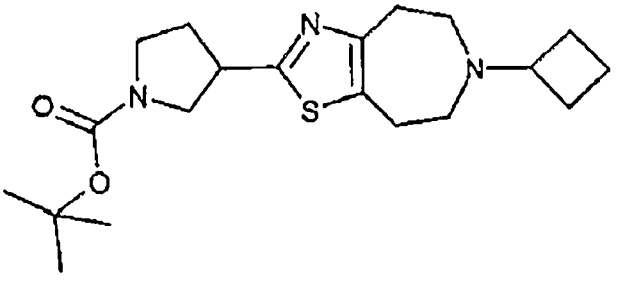
Se pueden prepara los ejemplos 29 a 32 (E29-E32) a partir de 1-metil-3-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-2-

imidazolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 8) y el compuesto carbonilo apropiado por medio de un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 28.

Ejemplo	Compuesto carbonilo	EM (AP+)
1-metil-3-{4-[6-(1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]fenil}-2-imidazolidinona (E29)	Acetona	m/e 371 $[M+H]^+$
1-[4-(6-ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-3-metil-2-imidazol (E30)	Ciclohexanona	m/e 411 $[M+H]^+$
1-{4-[6-(ciclopropilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]fenil}-3-metil-2-imidazolidinona (E31)	Ciclopropanocarboxaldehído	m/e 383 $[M+H]^+$
1-metil-3-{4-[6-(2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]fenil}-2-imidazolidinona (E32)	2-metilpropanal	m/e 385 $[M+H]^+$

EJEMPLO 33

3-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (E33)



Método A

Una mezcla cruda de 5-bromo-1-ciclobutilhexahidro-4H-azepin-4-

192

ona (se puede preparar como se describe en la descripción 2) (7.0 mmol) y 3-(aminocarbonotioil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 9) (1.93 g, 8.40 mmol) en etanol se calienta bajo reflujo durante 18 horas. El solvente se remueve in vacuo y el material crudo se purifica usando cromatografía en gel de sílice y un cartucho de intercambio iónico (SCX) para producir el producto (E33);

EM (ES+) m/e 378 $[M+H]^+$.

Método B

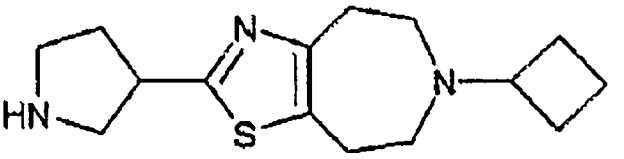
Se añade gota a gota bromo (0.36 ml, 7.00 mmol) a una solución de 1-ciclobutilhexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 1) (1.17 g, 7.00 mmol) en diclorometano (17.5 ml) a 0°C. En la finalización de la adición, la mezcla se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1hora. El solvente entonces se evapora y se re-disuelve en etanol (17.5 ml), se trata con 3-(aminocarbonotioil)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 9) (1.93 g, 8.40 mmol) y se calienta a reflujo durante 18 horas. El solvente se remueve *in vacuo* y el material crudo se purifica usando cromatografía en gel de sílice y un cartucho de intercambio iónico (SCX) para producir el producto;

EM (ES+) m/e 378 $[M+H]^+$.

193

EJEMPLO 34

6-Ciclobutil-2-(3-pirrolidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E34)



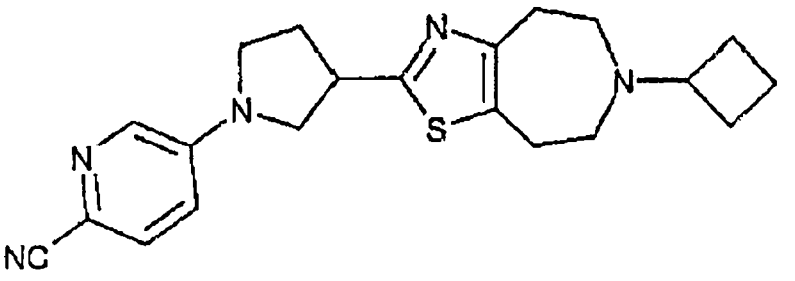
Una solución de 3-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en el ejemplo 33) (930 mg, 2.47 mmol) en diclorometano (20 ml) se trata con ácido trifluoroacético (10 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX), se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y purifican usando cromatografía en gel de sílice para producir el producto (E34);

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1.55-1.75 (2H, m), 1.83-1.93 (2H, m), 1.96-2.03 (1H, m), 2.05-2.14 (2H, m), 2.22-2.31 (1H, m), 2.55-2.70 (5H, m), 2.82-2.87 (2H, m), 2.95-3.00 (3H, m), 3.02-3.11 (1H,. m), 3.13-3.20 (1H, m), 3.26-3.32 (1H, m), 3.50-3.58 (1H, m).

194

EJEMPLO 35

(±)-5-[3-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]-2-piridinacarbonitrilo (E35)



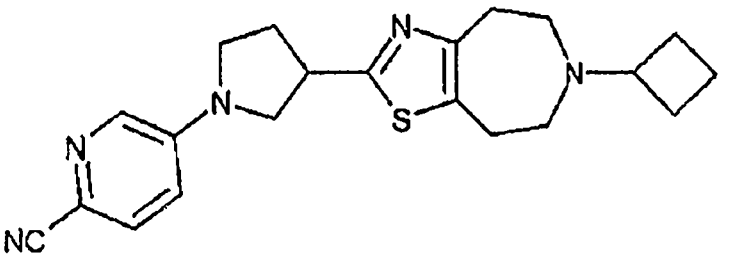
Una mezcla de 6-ciclobutil-2-(3-pirrolidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 34) (70.0 mg, 0.25 mmol), 5-bromo-2-cianopiridina (54.0 mg, 0.30 mmol), carbonato de cesio (118 mg, 0.35 mmol), tris(dibencilidenoacetona)paladio (0) (12.0 mg, 0.01 mmol) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (24.0 mg, 0.04 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml) se calienta bajo argón a 100°C durante 16 horas. La reacción entonces se acidifica y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y purifican por cromatografía de fase inversa para producir el producto (E35);

EM (ES+) m/e 380 $[M+H]^+$.

195

EJEMPLO 36

(-)-5-[3-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]-2-piridinacarbonitrilo (E36)

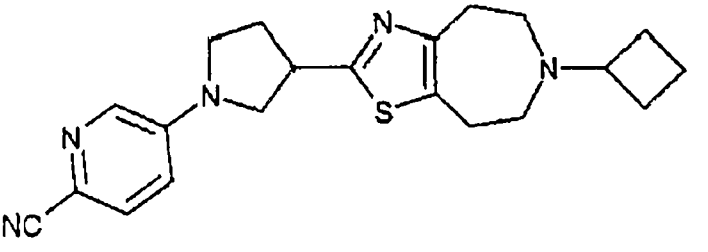


(-)-5-[3-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]-2-piridinacarbonitrilo (E36) se prepara mediante la separación de enantiómeros de (±)-5-[3-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]-2-piridinacarbonitrilo (se puede preparar como se describe en el ejemplo 35) usando HPLC quiral;

EM (ES+) m/e 380 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 37

(+)-5-[3-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]-2-piridinacarbonitrilo (E37)



(+)-5-[3-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]-2-piridinacarbonitrilo (E37) se prepara mediante la

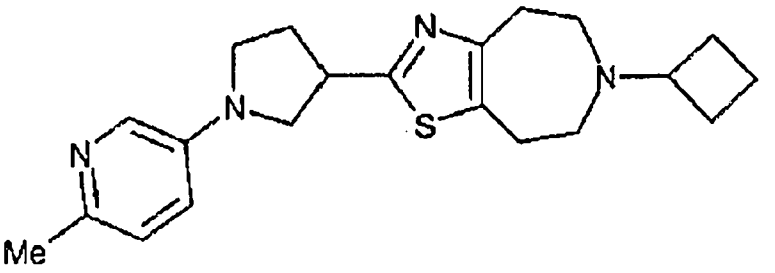
196

separación de los enantiómeros de (±)-5-[3-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]-2-piridinacarbonitrilo (se puede preparar como se describe en el ejemplo 35) usando HPLC quiral;

EM (ES+) m/e 380 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 38

(±)-6-Ciclobutil-2-[1-(6-metil-3-piridinil)-3-pirrolidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]-tiazolo[4,5-d]azepina (E38)



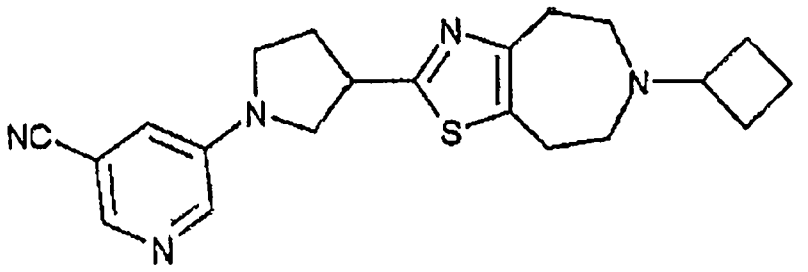
Una mezcla de 6-ciclobutil-2-(3-pirrolidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 34) (48.0 mg, 0.17 mmol), 5-bromo-2-metilpiridina (44.0 mg, 0.26 mmol), terc-butóxido de sodio (33.0 g, 0.34 mmol), acetato de paladio (4.00 mg, 0.02 mmol), y 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (BINAP) (22.0 mg, 0.03 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calienta bajo argón a reflujo durante 16 horas. La reacción entonces se acidifica y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y se purifican usando cromatografía de fase inversa para producir el producto (E38);

EM (ES+) m/e 369 $[M+H]^+$.

197

EJEMPLO 39

5-[3-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]-3-piridinacarbonitrilo (E39)

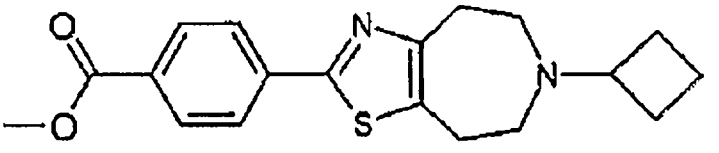


5-[3-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]-3-piridinacarbonitrilo (E39) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(3-pirrolidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 34) y 5-bromo-3-piridinacarbonitrilo usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 38;

EM (ES+) m/e 380 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 40

4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzoato de metilo (E40)



Método A

1-Ciclobutilhexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como

se describe en la descripción 1, método B) (300 mg, 1.80 mmol) se disuelve en ácido acético (3 ml), se trata con bromo (0.09 ml, 1.80 mmol) y se calienta a 60°C bajo argón durante 1.5 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se evapora bajo presión reducida y forma azeótropo con tolueno. El producto crudo se disuelve en etanol (3 ml), se trata con 4-(aminocarbonotioil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describe en WO 2005011685) (280 mg, 1.44 mmol) y se calienta bajo reflujo bajo argón durante 3 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se deja reposar toda la noche. El sólido resultante se colecta por filtración y se desecha. El filtrado se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol y diclorometano (2:98) para producir el producto (E40);

EM (ES+) m/e 343 $[M+H]^+$.

Método B

1-Ciclobutilhexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 1, método B) (400 mg, 2.40 mmol) se disuelve en ácido acético (3 ml), se trata con bromo (0.12 ml, 2.40 mmol) y se calienta a 60°C bajo argón durante 1 hora. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se evapora bajo presión reducida y forma azeótropo con tolueno (x

199

2). El producto crudo se disuelve en etanol (3 ml), se trata con 4-(aminocarbonotioil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describe en WO 2005011685) (561 mg, 2.90 mmol) y se calienta bajo reflujo bajo argón durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol y diclorometano (2:98) para producir el producto (E40),

EM (ES+) m/e 343 $[M+H]^+$.

Método C

1-Ciclobutilhexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 1, método B) (346 mg, 2.07 mmol) se disuelve en diclorometano (3 ml), se trata con bromo (0.11 ml, 2.07 mmol) y se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 2.5 horas. El solvente se evapora bajo presión reducida para proporcionar un sólido marrón claro. El producto crudo se suspende en etanol (3 ml), se trata con 4-(aminocarbonotioil)benzoato de metilo (se puede preparar como se describe en WO 2005011685) (485 mg, 2.49 mmol) y se calienta bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y el sólido resultante se colecta por filtración y se desecha. El filtrado se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y

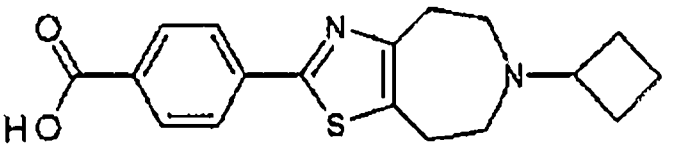
200

después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y evaporan y el residuo se purifica por cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol y diclorometano (2:98) para producir el producto (E40);

EM (ES+) m/e 343 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 41

Acido 4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzóico (E41)

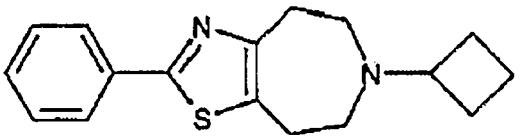


4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzoato de metilo (se puede preparar como se describe en el ejemplo 40) (67 mg, 0.20 mmol) se disuelve en etanol (1 ml), se trata con solución de hidróxido de sodio 2M (0.3 ml, 0.60 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan para producir el producto (E41);

EM (ES+) m/e 329 $[M+H]^+$

EJEMPLO 42

6-Ciclobutil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E42)



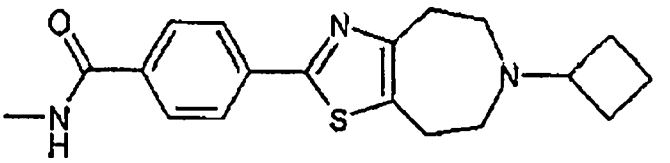
2-(4-Bromofenil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 2) (43 mg, 0.12 mmol), ácido (3,5-dimetil-4-isoxazolil)borónico (20 mg, 0.14 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (7 mg, 0.006 mmol) y solución de carbonato de sodio acuosa 0.5 M (1 ml) se añaden juntos en etanol (1 ml) y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se acidifica con solución de ácido clorhídrico 2M, se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan y el residuo se purifica usando cromatografía de fase inversa para producir el producto (E42);

EM (ES+) m/e 285 $[M+H]^+$.

202

EJEMPLO 43

4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-metilbenzamida (E43)



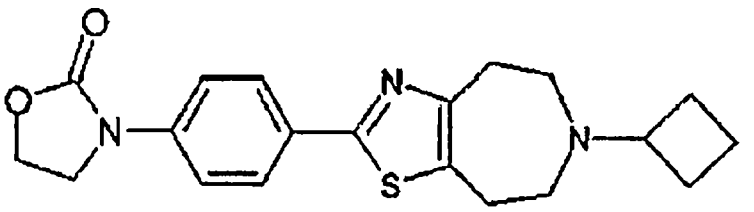
1-Ciclobutilhexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 1, método B) (220 mg, 1.32 mmol) se disuelve en ácido acético (2 ml), se trata con bromo (0.07 ml, 1.32 mmol) y se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 6 horas. La mezcla se evapora y forma azeótropo con tolueno. El producto crudo se disuelve en etanol (2 ml), se trata con 4-(aminocarbonotioil)-N-metilbenzamida (se puede preparar como se describe en WO 2002046186) (384 mg, 1.98 mmol) y se calienta bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, el sólido resultante se remueve mediante filtración y el filtrado se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y evaporan y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol y diclorometano (4:96). El producto se purifica adicionalmente usando cromatografía de fase inversa para producir el producto (E43);

EM (ES+) m/e 342 $[M+H]^+$.

203

EJEMPLO 44

3-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (E44)

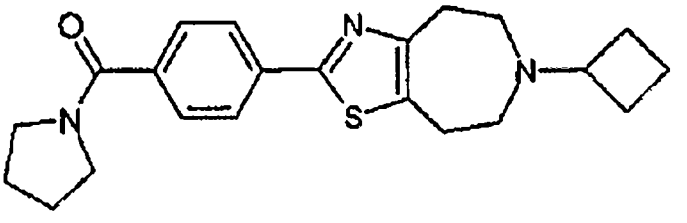


3-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (E44) se prepara a partir de 2-(4-bromofenil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 2, método B) y 1,3-oxazolidin-2-ona usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 26;

EM (ES+) m/e 370 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 45

6-Ciclobutil-2-[4-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E45)



Acido 4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzoico (se puede preparar como se describe en el ejemplo 41)

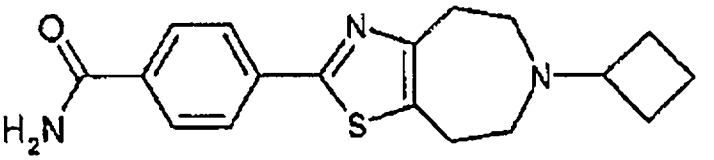
204

(52 mg, 0.16 mmol) se disuelve en diclorometano (2 ml), se trata con N,N'-carbonildiimidazol (78 mg, 0.48 mmol) y se calienta a 40°C bajo argón durante 2 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. Se añade pirrolidina (0.08 ml, 0.96 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 1.5 horas. La mezcla se aplica directamente a una columna de sílice y se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol y diclorometano (3:97) para producir el producto (E45);

EM (ES+) m/e 382 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 46

4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzamida (E46)



Acido 4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzoico (se puede preparar como se describe en el ejemplo 41) (74 mg, 0.23 mmol) se disuelve en diclorometano (3 ml), se trata con N,N'-carbonildiimidazol (118 mg, 0.69 mmol) y se calienta a 40°C bajo argón durante 2 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. Solución de amoníaco 0.88 (0.1 ml) se añade y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 18 horas. El sólido se filtra y se disuelve en una

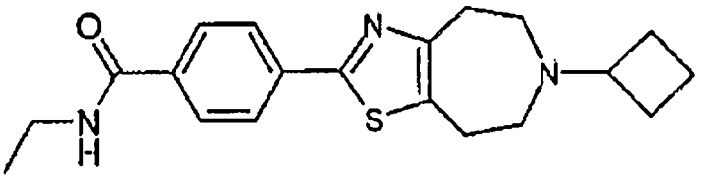
205

mezcla de diclorometano/metanol. La mezcla se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol y diclorometano (7:93). El producto se disuelve en metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y evaporan para producir el producto (E46);

EM (ES+) m/e 328 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 47

4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-etilbenzamida (E47)



Acido 4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzoico (se puede preparar como se describe en el ejemplo 41) (146 mg, 0.45 mmol) se disuelve en diclorometano (3 ml), se trata con N,N'-carbonildiimidazol (219 mg, 1.35 mmol) y se calienta bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. Se añade clorhidrato de etilamina (220 mg, 2.70 mmol) y trietilamina (0.38 ml, 2.70 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 18 horas. La mezcla se aplica directamente a una columna de sílice y se purifica por

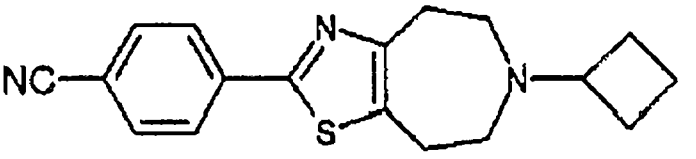
206

cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol y diclorometano (2:98) para producir el producto (E47);

EM (ES+) m/e 356 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 48

4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzonitrilo (E48)



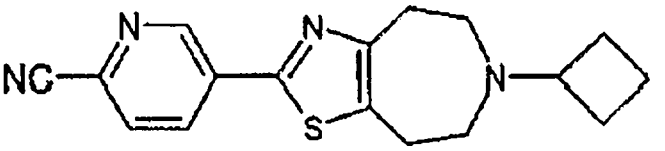
4-(5,6,7,8-Tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzonitrilo (se puede preparar como se describe en la descripción 10) (29 mg, 0.11 mmol) se disuelve en diclorometano (2 ml), se trata con ciclobutanona (0.02 ml, 0.22 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (47 mg, 0.22 mmol) y ácido acético (1 gota) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 2 horas. La mezcla se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan para producir el producto (E48);

EM (ES+) m/e 310 $[M+H]^+$.

207

EJEMPLO 49

5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinacarbonitrilo (E49)



Método A

6-Ciclobutil-2-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 12) (117 mg, 0.35 mmol), 5-(trimetilestananil)-2-piridinacarbonitrilo (se puede preparar como se describe en la descripción 13) (112 mg, 0.42 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (37 mg, 0.05 mmol) se añaden juntos en dioxano (3 ml) y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón durante 54 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan y el residuo se purifica por cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol y diclorometano (3:97) para producir el producto (E49);

EM (ES+) m/e 311 $[M+H]^+$.

208

Método B

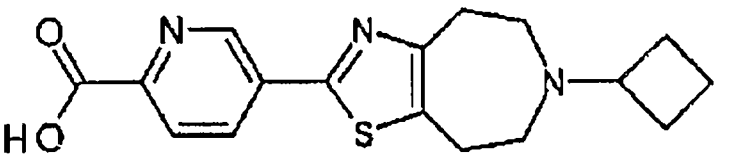
6-Ciclobutil-2-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 12) (100 mg, 0.30 mmol), 5-(trimetilestananil)-2-piridinacarbonitrilo (se puede preparar como se describe en la descripción 13) (96 mg, 0.36 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (21 mg, 0.03 mmol) se añaden juntos en dioxano (2 ml) y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo y bajo argón durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, cloruro de bir(trifenilfosfina)paladio (II) (21 mg, 0.03 mmol) se añade y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y evaporan y el residuo se purifica por cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol y diclorometano (3:97) para producir el producto (E49);

EM /ES+) m/e 311 $[M+H]^+$.

209

EJEMPLO 50

Acido 5-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinacarboxílico (E50)



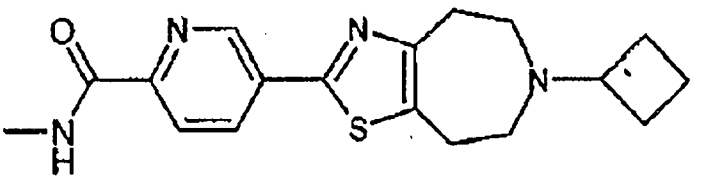
5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinacarbonitrilo (se puede preparar como se describe en el ejemplo 49, método B) (39 mg, 0.13 mmol) se disuelve en etanol (1 ml), se trata con solución de hidróxido de sodio al 10% (1 ml) y se calienta bajo reflujo durante 1 hora. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan para producir el producto (E50);

EM (ES+) m/e 330 $[M+H]^+$.

210

EJEMPLO 51

5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-metil-2-piridinacarboxamida (E51)



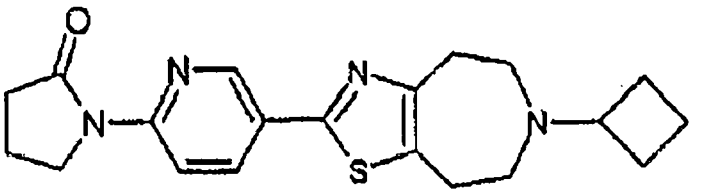
Acido 5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinacarboxílico (se puede preparar como se describe en el ejemplo 50) (40 mg, 0.12 mmol) se disuelve en diclorometano (1 ml), se trata con N,N'-carbonildiimidazol (39 mg, 0.24 mmol) y se calienta bajo reflujo bajo argón durante 2 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se agita durante 54 horas. La solución de metilamina 2M en tetrahidrofurano (0.24 ml, 0.48 mmol) se añade y al mezcla se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 1 hora. La mezcla se aplica directamente una columna de sílice y se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol y diclorometano (2:98) para producir el producto (E51);

EM (ES+) m/e 343 $[M+H]^+$.

211

EJEMPLO 52

1-[5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinil]-2-pirrolidinona (E52)

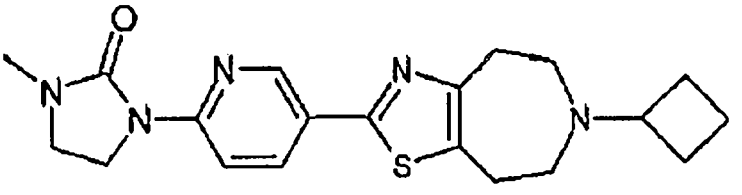


1-[5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinil]-2-pirrolidinona (E52) se prepara a partir de 1-[5-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinil]-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 18) y ciclobutanona usando un procedimiento análogo al que se describe en la descripción 12;

ME (ES+) m/e 369 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 53

1-[5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinil]-3-metil-2-imidazolidinona (E53)



1-[5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinil]-3-metil-2-imidazolidinona (E53) se prepara a partir de 1-metil-3-[5-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinil]-2-

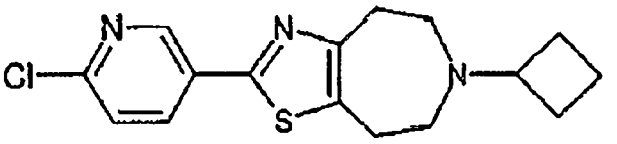
212

imidazolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 20) y ciclobutanona usando un procedimiento análogo al que se describe en la descripción 12;

EM (ES+) m/e 384 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 54

2-(6-Cloro-3-piridinil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E54)



Método A

2-(6-Cloro-3-piridinil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E54) se prepara a partir de 2-(6-cloro-3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 21, método A) y ciclobutanona usando un procedimiento análogo al que se describe en la descripción 12;

EM (ES+) m/e 320 $[M+H]^+$.

Método B

2-(6-cloro-3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se dscribe en la descripción 21, método B) (60.0 mg, 0.23 mmol) se disuelve en diclorometano (3 ml) y se trata con

213

ácido acético (1 gota) y ciclobutanona (0.034 ml, 0.46 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 10 minutos y se añade triacetoxiborohidruro de sodio (98.0 mg, 0.46 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora la mezcla se diluye con metanol y se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen para producir el producto (E54);

EM (ES+) m/e 320 $[M+H]^+$.

Método C

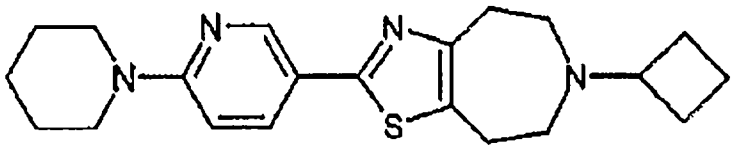
A una suspensión de 2-(6-cloro-3-piridinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 21, método C) (125 mg, 0.472 mmol) en diclorometano (5 ml) se añaden 3 gotas de ácido acético, ciclobutanona (53 ul, 0.71 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (150 mg, 0.71 mmol). La mezcla resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidifca con ácido clorhídrico 2M y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX), se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se evaporan in vacuo para producir el producto (E54);

EM (ES+) m/e 320 $[M+H]^+$.

214

EJEMPLO 55

6-Ciclobutil-2-[6-(1-piperidinil)-3-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E55)



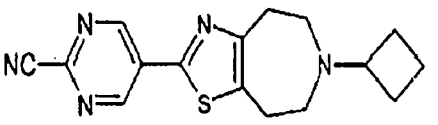
2-(6-Cloro-3-piridinil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 54) (26 mg, 0.08 mmol) se disuelve en tolueno (2 ml), se trata con piperidina (0.02 ml, 0.16 mmol) y se calienta bajo reflujo bajo argón durante 18 horas. Se añade piperidina (0.02 ml, 0.16 mmol) y la mezcla se calienta bajo reflujo bajo argón durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se disuelve en tolueno, se trata con piperidina (0.02 ml, 0.16 mmol) y se calienta en un reactor de microondas a 150°C durante 20 minutos. La mezcla se calienta en un reactor de microondas por 20 minutos adicionales a 120°C. El solvente se remueve bajo presión reducida y el residuo se disuelve en piperidina (2 ml) y se calienta bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol y diclorometano (2:98) para producir el producto (E55);

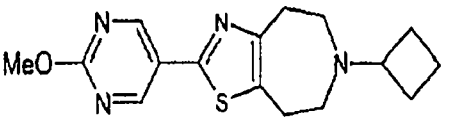
EM (ES+) m/e 369 $[M+H]^+$.

215

EJEMPLOS 56 Y 57

5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-pirimidinacarbonitrilo (E56) y 6-ciclobutil-2-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E57)





6-Ciclobutil-2-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 12) (167 mg, 0.50 mmol), 5-(trimetilestananil)-2-pirimidinacarbonitrilo (se puede preparar como se describe en WO 20040434358) (174 mg, 0.65 mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (53 mg, 0.075 mmol) se añaden juntos en dioxano (5 ml) y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón durante 7 horas. Se añade cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (18 mg, 0.026 mmol) y la mezcla se calienta bajo reflujo bajo argón durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M/metanol y diclorometano (3:97). El producto se purifica por cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M/metanol y diclorometano (2:98) para producir los productos E56;

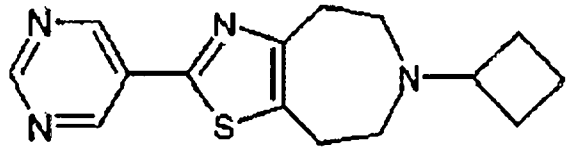
216

EM (ES+) m/e 312 $[M+H]^+$ y E57;

EM (ES+) m/e 317 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 58

6-Ciclobutil-2-(5-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E58)



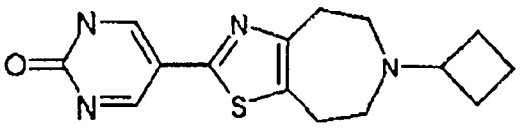
5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-pirimidinacarbonitrilo (se puede preparar como se describe en el ejemplo 56) (35 mg, 0.11 mmol) se disuelve en ácido fórmico (0.7 ml), se trata gota a gota con ácido sulfúrico concentrado (0.7 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 1 hora y se deja enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M/metanol y diclorometano (3:97) para producir el producto (E58);

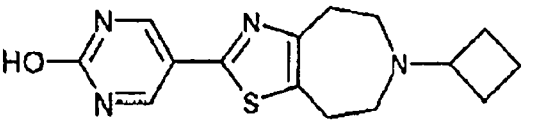
EM (ES+) m/e 287 $[M+H]^+$.

217

EJEMPLO 59

5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2(1H)-pirimidinona (E59)





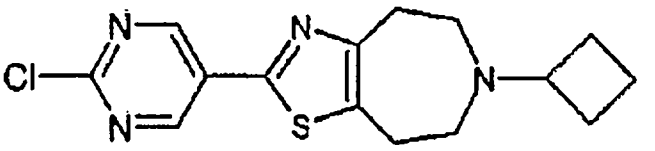
6-Ciclobutil-2-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 57) se disuelve en diclorometano (1 ml), se enfría en un baño de hielo y se trata con una solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano (0.40 ml, 0.40 mmol) gota a gota. La mezcla se agita durante 20 minutos, se deja calentar a temperatura ambiente y se agita durante 1 hora. La mezcla se calienta bajo reflujo durante 2 horas, se deja enfriar a temperatura ambiente y ua solución 1M de tribromuro de boro en diclorometano (0.40 ml, 0.40 mmol) se añade y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 2 horas. La mezcla se deja reposar toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan. El residuo se disuelve en solución de ácido clorhídrico 5M (2 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se calienta a 50°C durante 1 hora, se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de

metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan para producir el producto (E59);

EM (ES+) m/e 303 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 60

2-(2-Cloro-5-pirimidinil]-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E60)



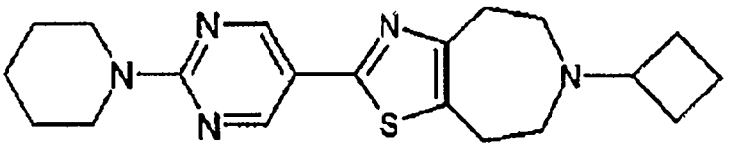
5-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2(1H)-pirimidinona (se puede preparar como se describe en el ejemplo 59) (30 mg, 0.1 mmol) se suspende en oxicloruro de fósforo (0.5 ml) y se calienta bajo reflujo bajo argón durante 7 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se deja reposar toda la noche. La mezcla se evapora para producir el producto (E60);

EM (ES+) m/e 321 $[M+H]^+$.

219

EJEMPLO 61

6-Ciclobutil-2-[2-(1-piperidinil)-5-pirimidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E61)

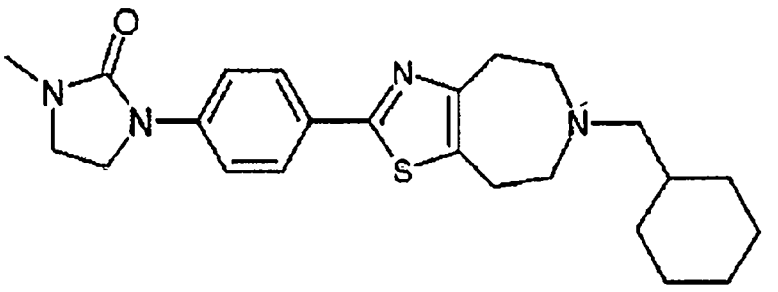


2-(2-Cloro-5-pirimidinil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 60) (31 mg, 0.1 mmol) se disuelve en piperidina (2 ml) y se calienta bajo reflujo durante 18 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y el solvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M/metanol y diclorometano (2:98) para producir el producto (E61);

EM (ES+) m/e 370 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 62

1-{4-[6-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]fenil}-3-metil-2-imidazolidinona (E62)



1-{4-[6-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-

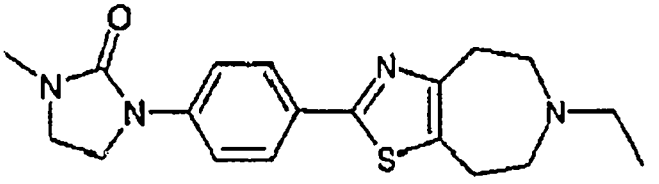
220

d]azepin-2-il]fenil}-3-metil-2-imidazolidinona (E62) se puede preparar a partir de 1-metil-3-[4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-2-imidazolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 8) y ciclohexanocarboxaldehído por un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 28;

EM (ES+) m/e 425 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 63

1-[4-(6-Etil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-3-metil-2-imidazolidinona (E63)



1-Metil-3[4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-2-imidazolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 8) (20 mg, 0.06 mmol) se disuelve en etanol (2 ml), se trata con carbonato de potasio (12 mg, 0.09 mmol) y yodoetano (0.005 ml, 0.06 mmol) y se calienta bajo reflujo bajo argón durante 6 horas. Yodoetano (0.001 ml, 0.012 mmol) y carbonato de potasio (12 mg, 0.09 mmol) se añaden y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 18 horas. Yodoetano (0.005 ml, 0.06 mmol) y carbonato de potasio (12 mg, 0.09 mmol) se añaden y la mezcla se calienta bajo reflujo durante 5 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se deja reposar toda la noche. La mezcla se diluye con metanol y

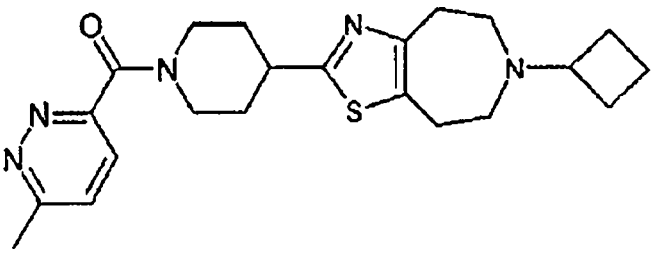
221

se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y evaporan para producir el producto (E63);

EM (ES+) m/e 357 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 64

6-Ciclobutil-2-{1-[(6-metil-3-piridazinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-{1,3}tiazolo[4,5-d]azepina (E64)



Acido 6-metil-3-piridazinacarboxílico (se puede preparar como se describe en J. Heterocyclic Chem, 1992, 29, 1, 93-5) (47 mg, 0.34 mmol), N'-metil poliestireno de N-ciclohexilcarbodiimida (2.1 mmol/g) (162 mg, 0.34 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (46 mg, 0.34 mmol) se suspenden en dimetilformamida (5 ml) y se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 30 minutos. 6-Ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) (50 mg, 0.17 mmol) se añade y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 1.5 horas. La reacción entonces se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas

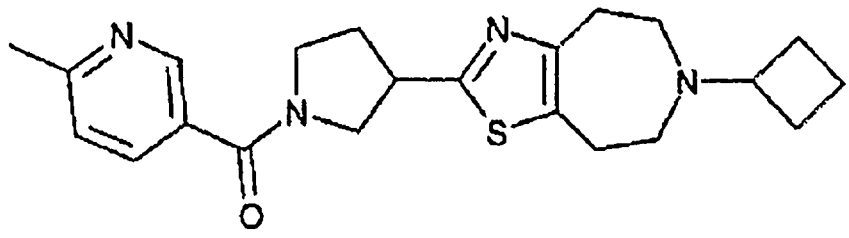
222

entonces se reducen y se purifican mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol y diclorometano (3:97 a 5:95) para producir el producto (E64);

EM (ES+) m/e 412 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 65

6-Ciclobutil-2-{1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E65)



A una suspensión de ácido 6-metil-3-piridinacarboxílico (33.0 mg, 0.24 mmol), 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (33.0 mg, 0.24 mmol), y N'-metil poliestireno de N-ciclohexilcarbodiimida (2.1 mmol/g) (114 mg, 0.24 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se agita a temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos. Después de este tiempo, una solución de 6-ciclobutil-2-(3-pirrolidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 34) (33.0 mg, 0.12 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se añade y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se

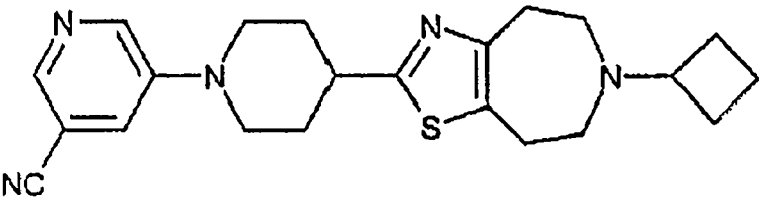
reducen y se purifican usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol en diclorometano (0-4%) para producir el producto (E65);

223

EM (ES+) m/e 397 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 66

5-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-3-piridinacarbonitrilo (E66)



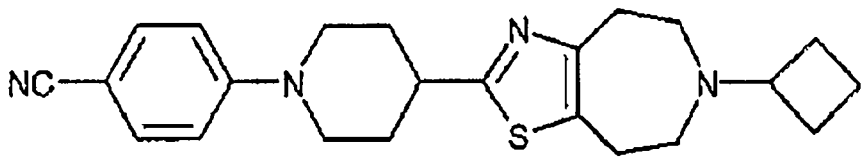
Una mezcla de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) (50.0 mg, 0.17 mmol), 5-bromo-3-piridinacarbonitrilo (37.0 mg, 0.20 mmol), carbonato de cesio (78.0 mg, 0.24 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (8.00 mg, 0.009 mmol) y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (17.0 mg, 0.03 mmol) en dioxano (2 ml) se calienta a 100°C toda la noche. La mezcla se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y se purifican usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol en diclorometano (0-5%) para producir el producto (E66);

EM (ES+) m/e 394 $[M+H]^+$.

224

EJEMPLO 67

4-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]benzonitrilo (E67)



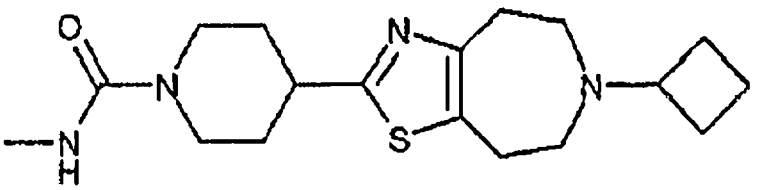
4-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]benzonitrilo (E67) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) (50.0 mg, 0.17 mmol) y 4-bromobenzonitrilo (38.0 mg, 0.20 mmol) usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 66;

EM (ES+) m/e 393 $[M+H]^+$.

225

EJEMPLO 68

4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-metil-1-piperidinacarboxamida (E68)



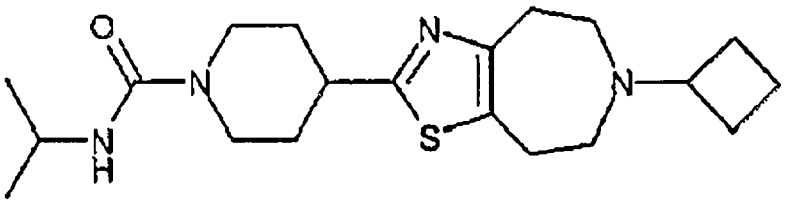
Una solución de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) (50.0 mg, 0.17 mmol) en diclorometano (1 ml) se añade gota a gota a fosgeno (solución al 20% en tolueno) (0.27 ml, 0.51 mmol). La suspensión resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 90 minutos. Después de este tiempo la mezcla se evapora, se disuelve nuevamente en diclorometano (1 ml) y se trata con trietilamia (24.0 µl, 0.17 mmol), después se añade a metilamina (solución al 40% en agua) (29 µl, 0.34 mmol). La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente alrededor durante un fin de semana, después se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y purifican usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol en diclorometano (0-6%), y purificando otra vez usando MDAP para producir el producto (E68);

EM (ES+) m/e 349 $[M+H]^+$

226

EJEMPLO 69

4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-(1-metiletil)-1-piperidinacarboxamida (E69)

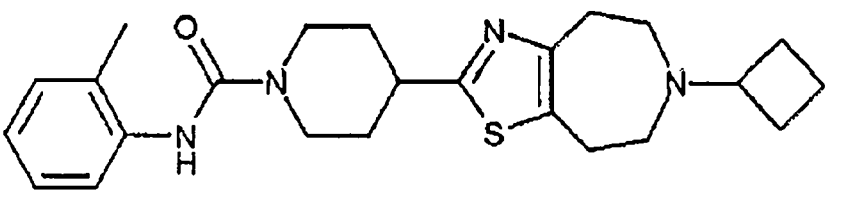


4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-(1-metiletil)-1-piperidinacarboxamida (E69) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) (50.0 mg, 0.17 mmol) e isopropilamina (29 µl, 0.34 mmol) usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 68;

EM (ES+) m/e 377 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 70

4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-(2-metilfenil)-1-piperidininacarboxamida (E70)



4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-

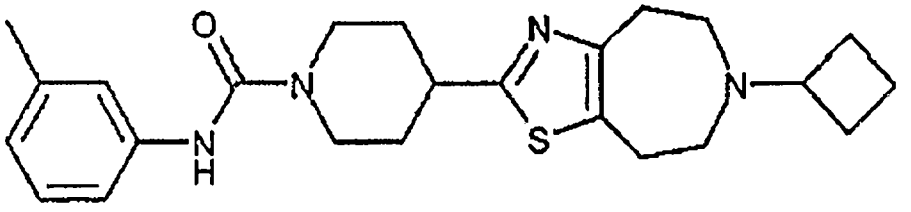
N-(2-metilfenil)-1-piperidininacarboxamida (E70) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) (50.0 mg, 0.17 mmol) y 2-metilanilina (36 μl, 0.34 mmol) usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 68;

227

EM (ES+) m/e 425 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 71

4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-(3-metilfenil)-1-piperidnacarboxamida (E71)



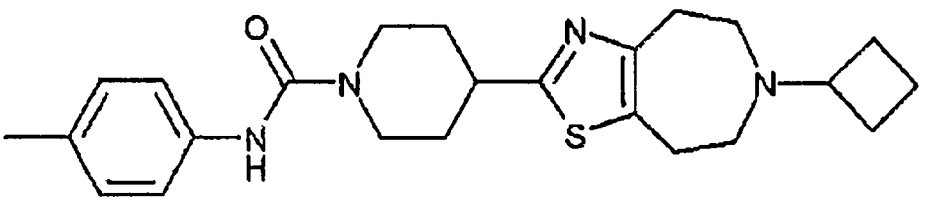
4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-(3-metilfenil)-1-piperidinacarboxamida (E71) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) (50.0 mg, 0.17 mmol) y 3-metilanilina (36 μl, 0.34 mmol) usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 68;

EM (ES+) m/e 425 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 72

224

4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-(4-metilfenil)-1-piperidinacarboxamida (E72)

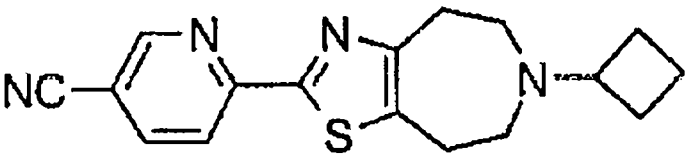


4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-(4-metilfenil)-1-piperidinacarboxamida (E72) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) (50.0 mg, 0.17 mmol) y 4-metilanilina (36 µl, 0.34 mmol) usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 68;

EM (ES+) m/e 425 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 73

6-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-3-piridinacarbonitrilo (E73)



A una suspensión de 6-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-3-piridinacarbonitrilo (se puede preparar como se describe en la

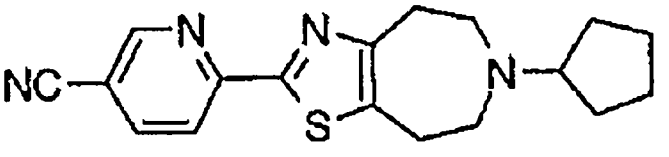
descripción 24) (33.0 mg, 0.13 mmol) en diclorometano (2 ml) y ácido acético (2 gotas) se añade ciclobutanona (14.0 µl, 0.19 mmol) y la mezcla resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos. Después de este tiempo triacetoxiborohidruro de sodio (40.0 mg, 0.19 mmol) se añade y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla se diluye con metanol y se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y se purifican usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol en diclorometano (0-5%), y se purifica nuevamente usando MDAP para producir el producto (E73);

229

EM (ES+) m/e 311 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 74

6-(6-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-3-piridinacarbonitrilo (E74)



A una suspensión de 6-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-3-piridinacarbonitrilo (se puede preparar como se describe en la descripción 24) (33.0 mg, 0.13 mmol) en diclorometano (2 ml) y ácido acético (2 gotas) se añade ciclopentanona (17.0 µl, 0.19 mmol) y la mezcla resultante

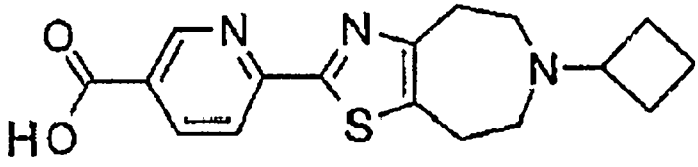
se deja agitar a temperatura ambiente por aproximadamente 10 minutos. Después de este tiempo triacetoxiborohidruro de sodio (40.0 mg, 0.19 mmol) se añade y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Una porción adicional de ciclopentanona (17.0 µl, 0.19 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (40.0 mg, 0.19 mmol) se añade y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se diluye con metanol y se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y purifican usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M/metanol en diclorometano (0-5%), y se purifica nuevamente usando MDAP para producir el producto (E74);

230

EM (ES+) 325 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 75

Acido 6-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-3-piridinacarboxílico (E75)



A una solución de 6-[6-(trifluoroacetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]-3-piridinacarbonitrilo (se puede preparar com se describe en la descripción 23) (27.0 mg, 0.08 mmol) en metanol (2 ml) y agua

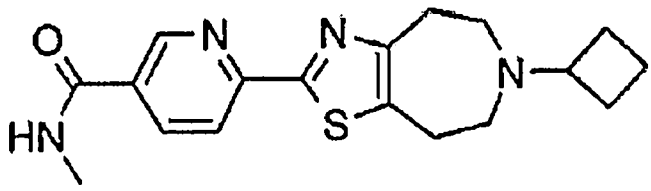
(1 ml), se añade carbonato de potasio (52.0 mg, 0.38 mmol) y la mezcla resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidifica con HCl 2M y se pasa por un catucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se combinan y evaporan para producir una mezcla 2:1 de 6-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-3-piridinacarboxilato de metilo y 6-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-3-piridinacarbonitrilo. La mezcla se suspende en diclorometano (2 ml) y ácido acético (1 gota). A esta suspensión se añade ciclobutanona (16 µl, 0.22 mmol), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (46.0 mg, 0.22 mmol). La mezcla resultante se deja agitar a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se templa con metanol y se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoníaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se combinan y se evaporan para producir una mezcla 2:1 de 6-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-3-piridinacarboxilato de metilo y 6-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-3-piridinacarbonitrilo. La mezcla se disuelve en ácido fórmico (1 ml), se trata con ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción se evapora y forma azeótropo con tolueno y etanol para producir el producto (E75);

EM (ES+) m/e 330 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 76

6-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-metil-3-piridinacarboxamida (E76)

232



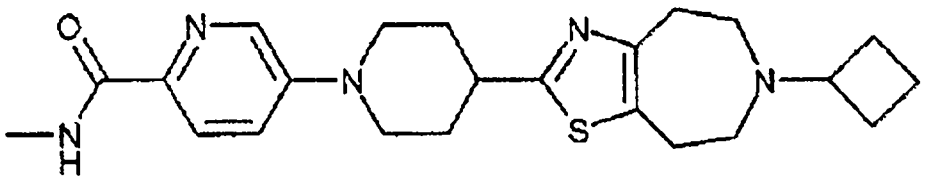
Una mezcla de ácido 6-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-3-piridinacarboxílico (se puede preparar como se describe en el ejemplo 75) (20.0 mg, 0.06 mmol), 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (16.0 mg, 0.12 mmol), y N'-metil poliestireno de N-ciclohexilcarbodiimida (2.1 mmol/g) (57.0 mg, 0.12 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se agita a temperatura ambiente por aproximadamente 30 minutos. Después de este tiempo una solución al 40% de metilamina en agua (10 µl, 0.12 mmol) se añade y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente toda la noche. Una porción adicional de una solución al 40% de metilamina en agua (10 µl, 0.12 mmol) se añade y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y purifican usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M/metanol en diclorometano (0-5%) para producir el producto (E76);

EM (ES+) m/e 343 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 77

5-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-N-metil-2-piridinacarboxamida (E77)

233



6-Ciclobutil-2-{1-[6-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-3-piridinil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 23) (49.0 mg, 0.25 mmol) se disuelve en diclorometano (3 ml) y se trata con solución 2M de metilamina en THF (0.50 ml, 1.00 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 2.5 horas. La mezcla se purifica directamente usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M/metanol en diclorometano (0-7%). El producto se purifica nuevamente usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M/metanol en diclorometano (3%) para producir el producto (E77);

EM (ES+) m/e 426 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 78-93 (E78-E93)

Se pueden preparar los ejemplos 78 a 93 (E78-E93) a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se

puede preparar como se describe en el ejemplo 7) y el ácido carboxílico apropiado por medio del procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 8.

234

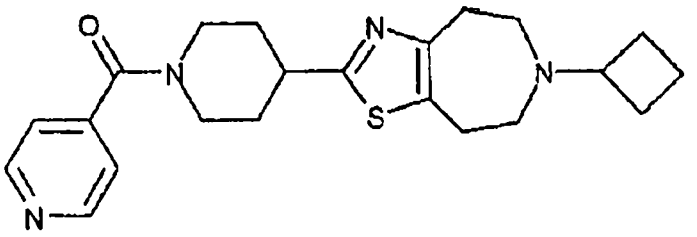
Ejemplo	Acido carboxílico	EM (ES+)
6-ciclobutil-2-{1-[(2-metilfenil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E78)	Acido 2-metilbenzoico	m/e 410 $[M+H]^+$
6-ciclobutil-2-{1-[(3-metil1H-pirazol-5-il)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E79)	Acido 3-metil-1H-pirazol-5-carboxílico	m/e 400 $[M+H]^+$
2-{1-[(4-clorofenil)]carbonil}-4-piperidinil}-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E80)	Acido 4-clorobenzoico	m/e 430 $[M+H]^+$
2-{1-[(3-clorofenil)]carbonil}-4-piperidinil}-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E81)	Acido 3-clorobenzoico	m/e 430 $[M+H]^+$
6-ciclobutil-2-{1-[(3-metilfenil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E82)	Acido 3-metilbenzoico	m/e 410 $[M+H]^+$
6-ciclobutil-2-{1-[(3-metil-2-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E83)	Acido 3-metil-2-piridinacarboxílico	m/e 411 $[M+H]^+$
6-ciclobutil-2-[1-(1H-pirazol-3-ilcarbonil)-4-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E84)	Acido 1H-pirazol-3-carboxílico	m/e 386 $[M+H]^+$
6-ciclobutil-2-{1-[(1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)carbonil]-4-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E85)	Acido 1,4-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico	m/e 414 $[M+H]^+$
6-ciclobutil-2-{1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-4-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E86)	Acido 1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico	m/e 399 $[M+H]^+$

Ejemplo	Ácido carboxílico	EM (ES+)
6-ciclobutil-2-{1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E87)	Acido 1-metil-1H-imidazol-5-carboxílico	m/e 400 $[M+H]^+$
6-ciclobutil-2-{1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E88)	Ácido 1,5-dimetil-1H-pirazol-3-carboxílico	m/e 414 $[M+H]^+$
6-ciclobutil-2-{1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E89)	Ácido 1-metil-1H-imidazol-2-carboxílico	m/e 400 $[M+H]^+$
6-ciclobutil-2--[1-(2-piridinilcarbonil)-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E90)	Ácido 2-piridinacarboxílico	m/e 397 $[M+H]^+$
6-ciclobutil-2-[1-(3-piridinilcarbonil)-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E91)	Ácido 3-piridinacarboxílico	m/e 397 $[M+H]^+$
6-ciclobutil-2-{1-[(6-metil-2-pirazinil)carbonil[-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E92)	Ácido 6-metil-2-pirazinacarboxílico (se puede preparar como se describe en la descripción 25)	m/e 412 $[M+H]^+$
6-ciclobutil-2-{1-[(2-metil-4-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E93)	Ácido 2-metil-4-piridinacarboxílico (se puede preparar como se describe en la descripción 26)	m/e 411 $[M+H]^+$

EJEMPLO 94

6-Ciclobutil-2-[1-(4-piridinilcarbonil)-4-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E94)

236



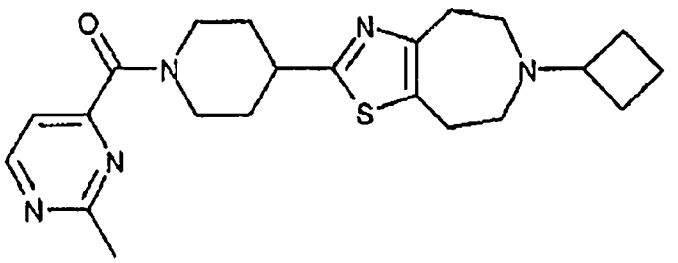
2-[1-(4-Piridinilcarbonil)-4-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 28) (12.0 mg, 0.035 mmol) se disuelve en diclorometano (4 ml) y se trata con ciclobutanona (5.00 μl, 0.07 mmol) y ácido acético (1 gota) y se agita a temperatura ambiente. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (15.0 mg, 0.07 mmol) y la mezcla se agita durante 2 horas. La mezcla se diluye con metanol y se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. El producto que contiene fracciones entonces se reducen para producir el producto (E94);

EM (ES+) m/e 397 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 95

6-Ciclobutil-2-{1-[(2-metil-4-pirimidinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,3]tiazolo[4,5,-d]azepina (E95)

237



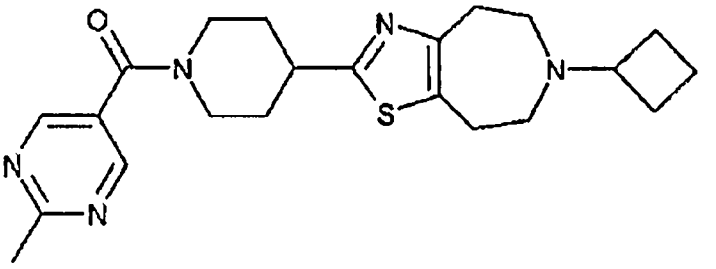
Una mezcla de ácido 2-metil-4-pirimidinacarboxílico (se puede prepara como se describe en la descripción 31) (30.0 mg, 0.22 mmol), 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (29 mg, 0.22 mmol), y N'-metil poliestireno de N-ciclohexilcarbodiimida (2.1 mmol/g) (105 mg, 0.22 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de este tiempo una solución de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede prepara como se describe en el ejemplo 7) (43.0 mg, 0.15 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se añade y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se diluye con metanol y se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y purifican usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (5%) para producir (E95);

EM (ES+) m/e 412 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 96

6-Ciclobutil-2-{1-[(2-metil-5-pirimidinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5,-d]azepina (E96)

2356

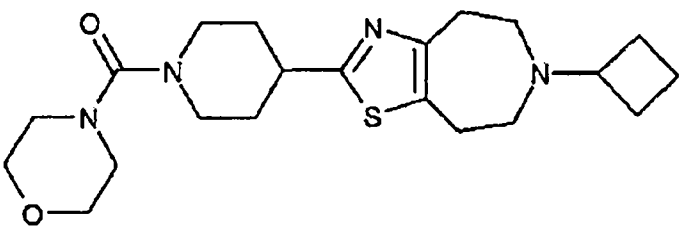


6-Ciclobutil-2-{1-[(2-metil-5-pirimidinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5,-d]azepina (E96) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) (30.0 mg, 0.10 mmol) y ácido 2-metil-5-pirimidinacarboxílico (se puede preparar como se describe en la descripción 34) (20.0 mg, 0.15 mmol) usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 95;

EM (ES+) m/e 412 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 97

6-Ciclobutil-2-[1-(4-morfolinilcarbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E97)



6-Ciclobutil-2-(4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-

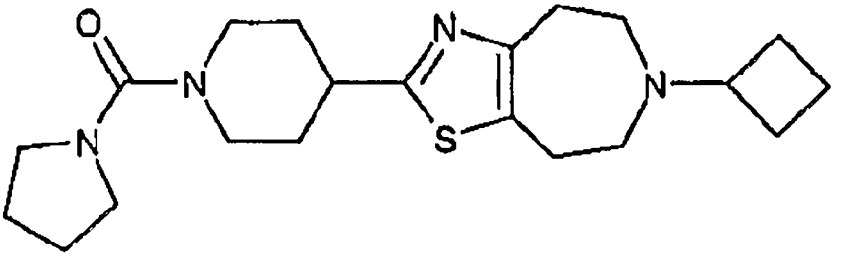
d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) (50.0 mg, 0.17 mmol) se disuelve en diclorometano (6 ml). Cloruro de 4-morfolinacarbonilo (40.0 µl, 0.34 mmol) y trietilamina (47.0 µl, 0.34 mmol) se añaden y la mezcla se agita a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se diluye con metanol y se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y despues amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y se purifican usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (0-5%) para producir el producto (E97);

234

EM (ES+) m/e 405 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 98

6-Ciclobutil-2-[1-(1-pirrolidinilcarbonil]-4-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E98)



6-Ciclobutil-2-[1-(1-pirrolidinilcarbonil)-4-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E98) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 7) (50.0 mg, 0.17 mmol) y cloruro de 1-pirrolidinacarbonilo (38.0 µl, 0.34 mmol) usando un procedimiento

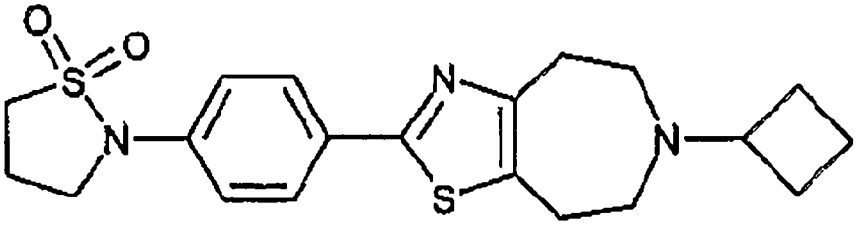
análogo al que se describe en el ejemplo 97;

EM (ES+) m/e 389 $[M+H]^+$.

240

EJEMPLO 99

6-Ciclobutil-2-[4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E99)

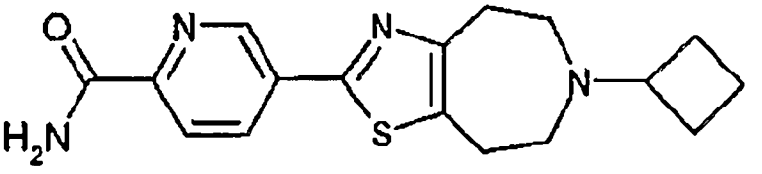


Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 2) (57.0 mg, 0.16 mmol), 1,1-dióxido de isotiazolidina (38.0 mg, 0.31 mmol), carbonato de cesio (78.0 mg, 0.24 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (7.00 mg, 0.008 mmol), y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xantano (Xantphos) (14.0 mg, 0.024 mmol), en 1,4-dioxano (3 ml) se calienta bajo argón a 106°C durante 3 horas. La reacción entonces se enfria a temperatura ambiente, se diluye con metanol y se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y purifican usando cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (1-2.5%) para producir el producto (E99);

EM (ES+) m/e 404 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 100

5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina-2-il)-2-piridinacarboxamida (E100)

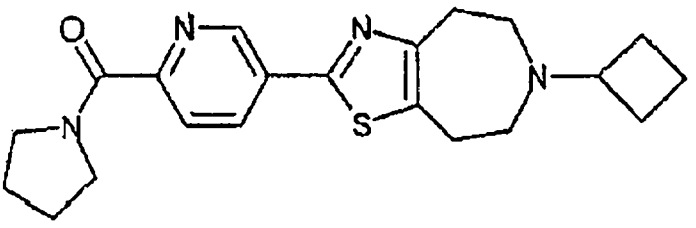


Acido 5-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinacarboxílico (se puede preparar como se describe en el ejemplo 50) (130 mg, 0.40 mmol) se disuelve en diclorometano (3 ml), se trata con N,N'-carbonildiimidazol (128 mg, 0.79 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, y después por 2 días. Una porción adicional de N,N'-carbonildiimidazol (64.0 mg, 0.40 mmol) se añade y la mezcla se calienta a 40°C durante 1 hora. La mezcla se evapora, y un tercio del residuo se disuelve nuevamente en diclorometano (3 ml) y se trata con 0.880 de amoniaco (0.023 ml, 1.20 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla entonces se purifica usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (3%) para producir el producto (E100);

EM (ES+) m/e 329 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 101

6-Ciclobutil-2-[6-(1-pirrolidinilcarbonil)-3-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E101)

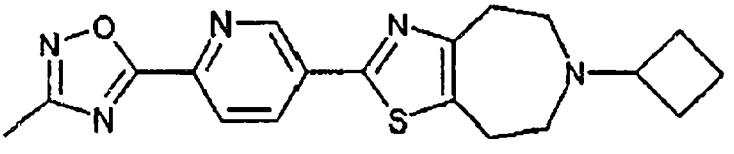


6-Ciclobutil-2-[6-(1-pirrolidinilcarbonil)-3-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E101) se prepara a partir de ácido 5-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinacarboxílico (se puede preparar como se describe en el ejemplo 50) y pirrolidina usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 100;

EM (ES+) m/e 383 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 102

6-Ciclobutil-2-[6-(3-metil-1,2,4-oxadizol-5-il)-3-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E102)



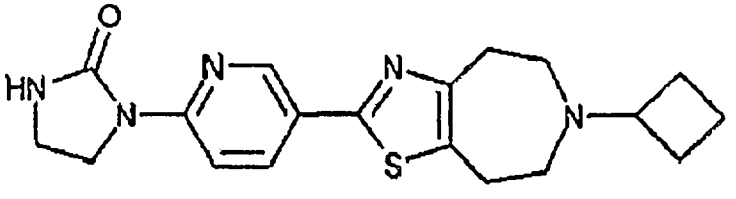
Acido 5-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-

d]azepin-2-il)-2-piridinacarboxílico (se puede preparar como se describe en el ejemplo 50) (130 mg, 0.40 mmol) se disuelve en diclorometano (3 ml), se trata con N,N'-carbonildiimidazol (128 mg, 0.79 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, y después durante 2 días. Una porción adicional de N,N'-carbonildiimidazol (64.0 mg, 0.40 mmol) se añade y la mezcla se calienta a 40°C durante 1 hora. La mezcla se evapora, un tercio se redisuelve en tolueno (3 ml) y se trata con (1Z)-N-hidroxietanimidamida (se puede preparar como se describe en la descripción 35) (88.0 mg, 1.20 mmol). La mezcla se agita y se calienta a reflujo durante 4 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente y se purifica usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (4%) para producir el producto (E102);

EM (ES+) m/e 368 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 103

1-[5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina-2-il)-2-piridinil]-2-imidazolidinona (E103)



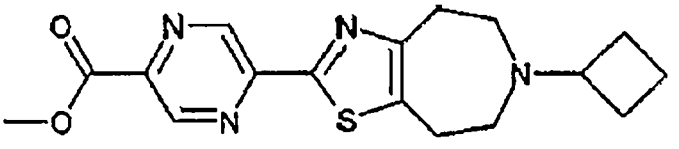
2-(6-cloro-3-piridinil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-terahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo

54, método B) (54.0 mg, 0.17 mmol), 2-imidazolidinona (88.0 mg, 1.02 mmol), carbonato de cesio (83.0 mg, 0.26 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (7.80 mg, 0.009 mmol), y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetil-xanteno (Xantphos) (15.0 mg, 0.026 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calienta a reflujo bajo argón durante 4 horas. La reacción entonces se enfría a temperatura ambiente, se evapora y se diluye con metanol y se pasa por un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y se purifican usando cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (3%), se purifica nuevamente usando MDAP para producir el producto (E103);

EM (ES+) m/e 370 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 104

5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-pirazinacarboxilato de metilo (E104)



5-(Trimetilestananilo)-2-pirazinacarboxilato de metilo (se puede preparar como se describe en descripción 36) (227 mg, 0.753 mmol), 6-ciclobutil-2-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 12, método B) (210 mg, 0.628

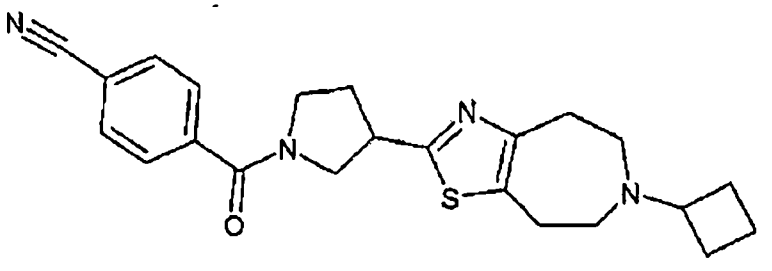
mmol) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (25 mg, 5% mol) se disuelve en 10 ml de dioxano. La mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón toda la noche. Una cantidad adicional de cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (25 mg, 5% mol) se añade y la mezcla de reacción se calienta bajo reflujo bajo argón durante otras 8 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX), se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se evaporan *in vacuo*. La mezcla cruda se purifica usando cromatografía en gel de sílice HPLC de fase inversa preparativa para producir el producto (E104);

EM (ES+) m/e 345 $[M+H]^+$.

245

EJEMPLO 105

4-{[3-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]carbonil}benzonitrilo (E105)



4-{[3-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]carbonil}benzonitrilo (E105) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(3-pirrolidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 34) y ácido 4-cinobenzoico usando

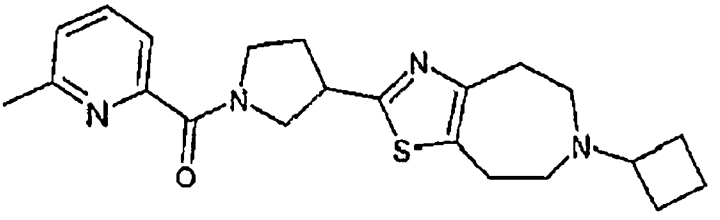
un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 8;

EM (ES+) m/e 407 $[M+H]^+$.

246

EJEMPLO 106

6-Ciclobutil-2-{1-[(6-metil-2-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina) (E106)



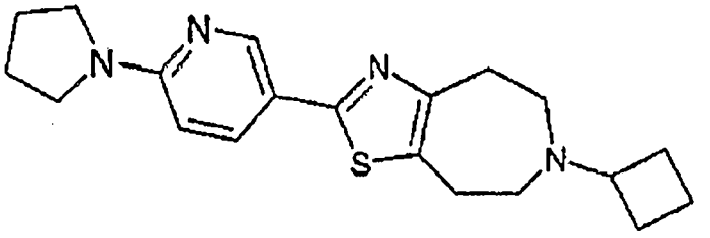
6-Ciclobutil-2-{1-[(6-metil-2-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina) (E106) se prepara a partir de 6-ciclobutil-2-(3-pirrolidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 34) y ácido 6-metil-2-piridinacarboxílico usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 8;

EM (ES+) m/e 397 $[M+H]^+$.

247

EJEMPLO 107

6-Ciclobutil-2-[6-(1-pirrolidinil)-3-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E107)

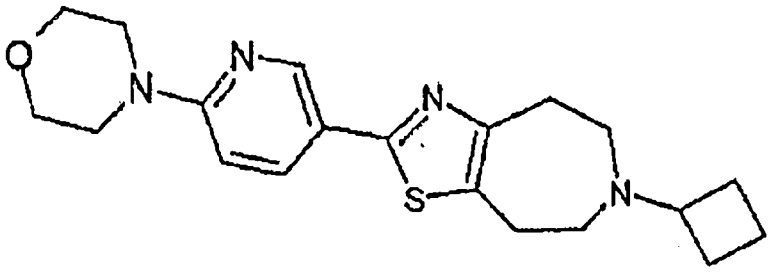


2-(6-Cloro-3-piridinil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 54, método C) (37.8 mg, 0.118 mmol), pirrolidina (50 µl, 0.59 mmol) y carbonato de potasio (82 mg, 0.59 mmol) se disuelven en 1 ml de dimetilformamida. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de este tiempo, la reacción se calienta a 60°C durante la noche. La reacción se deja enfriar, se acidifica con ácido clorhídrico 2M y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX), se lava con metanol y amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones metanólicas se combinan, se evaporan *in vacuo* y se aplican a otro cartucho de intercambio iónico (SCX), se lavan con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas de ambos cartuchos entonces se evaporan in vacuo y el material crudo se purifica usando cromatografía en gel de sílice, HPLC de fase inversa preparativa, cartucho de intercambio iónico (SCX) y destilación con diclorometano para producir el producto (E107);

EM (ES+) m/e 355 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 108

6-Ciclobutil-2-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E108)

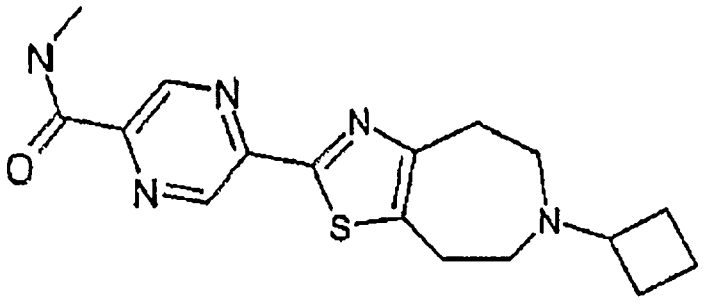


2-(6-Cloro-3-piridinil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 54, método C) (60 mg, 0.189 mmol) se disuelve en morfolina pura (1 ml). La mezcla resultante se agita a 100°C toda la noche. La reacción se deja enfriar, forma azeótropo con tolueno y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX), se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se evaporan *in vacuo* y el material crudo se purifica usando cromatografía en gel de sílice para producir el producto (E108);

EM (ES+) m/e 371 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 109

5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2il)-N-metil-2-pirazinacarboxamida (E109)



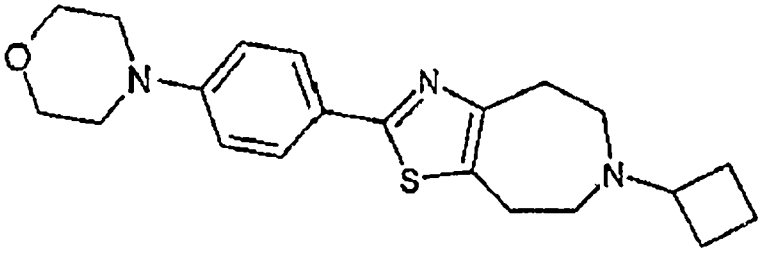
5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-pirazinacarboxilato de metilo (se puede preparar como se describe en el ejemplo 104) (30 mg, 0.087 mmol) se disuelve en 1 ml de tetrahidrofurano seco y cloruro de magnesio (4.15 mg, 0.044 mmol) y se añade una solución 2M de metilamina en tetrahidrofurano (131 µl, 0.261 mmol). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de este tiempo una porción adicional de una solución 2M de metilamina en tetrahidrofurano (131 µl, 0.261 mmol) se añade y la mezcla se deja agitar toda la noche. Los volátiles se remueven bajo presión reducida y la reacción se disuelve en metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX), se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se evaporan *in vacuo* y el material crudo se purifica usando cromatografía en gel de sílice, HPLC de fase inversa preparativa y cartucho de intercambio iónico (SCX) para producir el producto (E109);

EM (ES+) m/e 344 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 110

6-Ciclobutil-2-[4-(4-morfolinil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E110)

250

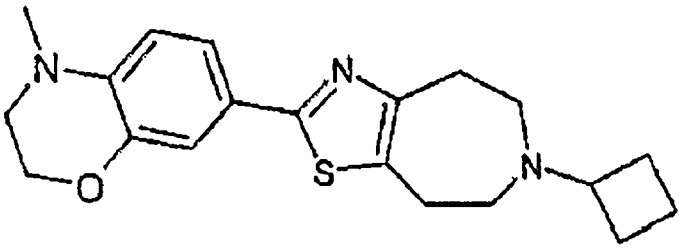


6-Ciclobutil-2-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 12) (90 mg, 0.27 mmol), 4-[4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxoborolan-2-il)fenil]morfolina (94 mg, 0.324 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (19 mg, 10% mol) y carbonato de sodio (106 mg, 1.0 mmol) se añaden juntos en dioxano (2 ml) y agua (0.5 ml) y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón durante 2 horas. Después de este tiempo la mezcla de reacción se deja enfriar, se acidifica a pH = 1 con ácido clorhídrico 2N, se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX), se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se evaporan *in vacuo* y el material crudo se purifica usando cromatografía en gel de sílice para producir el producto (E110);

EM (ES+) m/e 370 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 111

6-Ciclobutil-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazol[4,5-d]azepina (E111)



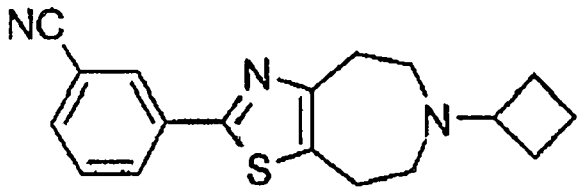
6-Ciclobutil-2-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 12) (89 mg, 0.266 mmol), 4-metil-7-(4,4,5,5,-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazina (89 mg, 0.32 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (19 mg, 10% mol) y carbonato de sodio (106 mg, 1.0 mmol) se añaden juntos en dioxano (2 ml) y agua (0.5 ml) y la mezcla resultante se calienta bajo reflujo bajo argón toda la noche. Después de este tiempo la mezcla de reacción se deja enfriar, se acidifica con ácido clorhídrico 2N, se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX), se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se evaporan *in vacuo* y el material crudo se purifica usando cromatografía en gel de sílice y HPLC de fase inversa preparativa y cartucho de intercambio iónico (SCX) para producir el producto (E111);

EM (ES+) m/e 356 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 112

3-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzonitrilo (E112)

252



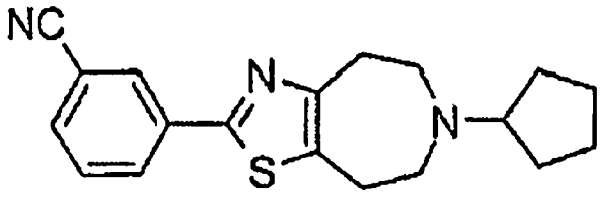
Una mezcla de 3-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzonitrilo (se puede preparar como se describe en la descripción 37) (50 mg, 0.2 mmol), ciclobutanona (14 µl, 0.4 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (86 mg, 0.4 mmol) en diclorometano (2 ml) se trata con ácido acético (1 gota) y se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se purifica en un cartucho de intercambio iónico SCX 5 g eluyendo con metanol y después amoniaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan. El residuo se purifica por cromatografía en sílice eluyendo con amoniaco 2M 5-95 en metanol en diclorometano. Las fracciones que contienen el producto se combinan y evaporan para producir el compuesto del titulo (E112);

EM (ES+) m/e 310 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 113

3-(6-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzonitrilo (E113)

253

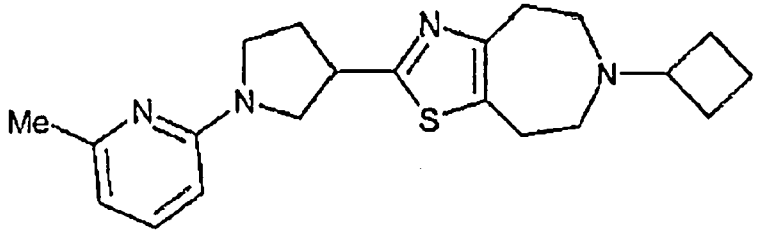


3-(6-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzonitrilo (E113) se puede preparar a partir de 3-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzonitrilo (se puede preparar como se describe en la descripción 37) de la misma manera como 3-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzonitrilo (E112) sustituyendo ciclopentanona por ciclobutanona;

EM (ES+) m/e 324 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 114

(±)-6-Ciclobutil-2-[1-(6-metil-2-piridinil)-3-pirrolidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (E114)



Una mezcla de 6-ciclobutil-2-(3-pirrolidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo

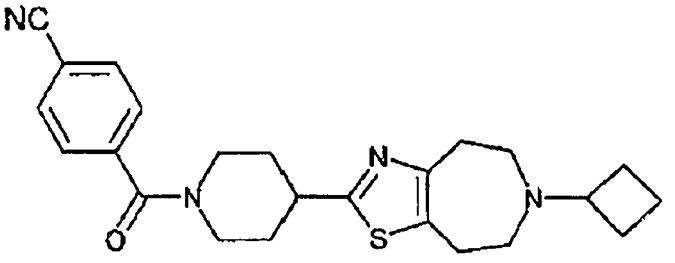
34) (48.0 mg, 0.17 mmol), 2-bromo-6-metilpiridina (44.0 mg, 0.26 mmol), terc-butóxido de sodio (33.0 mg, 0.34 mmol), acetato de paladio (4.00 mg, 0.02 mmol), y 1,1'-binaftaleno-2,2'-diilbis(difenilfosfano) (BINAP) (22.0 mg, 0.04 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se calienta bajo argón a reflujo durante 16 horas. La reacción entonces se acidifica y aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX), se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y se purifican usando cromatografía de fase inversa para producir el producto (E114);

EM (ES+) m/e 369 $[M+H]^+$.

254

EJEMPLO 115

4-{[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]carbonil}benzonitrilo (E115)



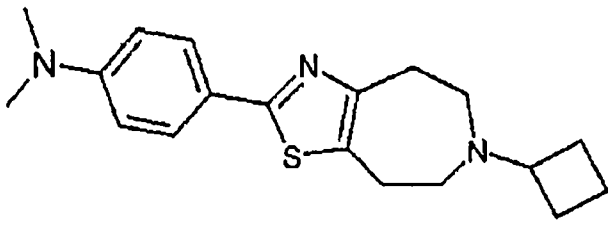
Una suspensión de ácido 4-cianobenzoico (0.073 g, 0.5 mmol), 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (0.067 g, 0.5 mmol), y N'-metil poliestireno de N-ciclohexilcarbodiimida, (2.1 mmol/g) (0.47 g, 1 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos. Después de este tiempo una solución de 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo

7) (0.05 g, 0.5 mmol) en dimetilformamida (0.5 ml) se añade y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción entonces se aplica a un cartucho de intercambio iónico (SCX) y se lava con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas entonces se reducen y se purifican usando cromatografía en gel de sílice para producir el producto (E115) (0.03 g),

EM (ES+) m/e 421 $[M+H]^+$

EJEMPLO 116

4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina-2-il)-N,N-dimetilanilina (E116)



4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina-2-il)-N,N-dimetilanilina (E116) se prepara a partir de N,N-dimetil-4-(5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)anilina (se puede preparar como se describe en la descripción 38) usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 54, método C;

EM (ES+) m/e 328 $[M+H]^+$.

Todas las publicaciones, incluyendo pero sin limitarse a patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta especificación se incorporan aquí para referencia como si cada publicación individual fuera indicada

específicamente e individualmente para ser incorporada para referencia aquí como si se expusiera totalmente.

256

Abreviaciones

SCX	fuerte intercambio de catión
Dioxano/dioxan	1,4-dioxano

Datos biológicos

Una preparación de membrana que contiene receptores H3 de histamina se puede preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos:

(i) Generación de línea celular H3 de histamina

El ADN que codifica el gen H3 de histamina humana (Huvar, A. et al., (1999) Mol. Pharmacol. 55(6), 1101-1107) se clona en un vector de retención, pCDNA3.1 TOPO (inVitrogen) y su ADNc se aísla de este vector por medio de digestión de restricción de ADN plásmido con las enzimas BamH1 y Not-1 y ligado dentro del vector de expresión inducible pGene (InVitrogen) digerido con las mismas enzimas. El sistema GeneSwitch™ (un sistema en donde en la expresión transgénica se desconecta en la ausencia de un inductor y se conecta en la presencia de un inductor) se realiza como se describe en la patente deE.U.A. Nos. 5,364,791; 5,874,534; y 5,935,934. El ADN ligado se transforma en células bacterianas hospederas DH5α E. coli competentes y se colocan en placas en agar Luria Broth (LB) que contiene

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 contienen el plásmido re-ligado se identifican por análisis de restricción. El ADN para la tansfección en células mamíferas se prepara a partir de cultivos de 250 ml de bacterias hospederas que contienen el plásmido pGeneH3 y se aísla usando un equipo de preparación de ADN (Qiagen Midi-Prep) como se indica por las líneas guía de los fabricantes (Qiagen).

257

Las células CHO K1 previamente transfectadas con el plásmido regulador pSwitch (InVitrogen) se siembran a 2x10e6 células por matraz T75 en medio completo, que contiene medio Hams F12 (GIBCOBRL, Life Technologies) suplementado con 10% v/v de suero bovino fetal dialisado, L-glutamina, e higromicina (100 μg ml^{-1}), 24 horas antes del uso. El ADN plásmido se transfecta en las células usando Lipofectamina plus de acuerdo a las líneas guía de los fabricantes (InVitrogen). 48 horas después de la transfección se colocan las células en el medio completo suplementado con 500 μg ml^{-1} de Zeocin™.

10-14 días posteriores a la selección se añade Mifepristone 10 nM (InVitrogen) al medio de cultivo para inducir la expresión del receptor. 18 horas después de la inducción se separan las células del matraz usando ácido etilendiamina tetra-acético (EDTA; 1:5000; InVitrogen), seguido por varios lavados con solución salina con pH regulado con fosfato pH 7.4 y se resuspende en medio de clasificación que contiene medio esencial mínimo (MEM), sin fenol rojo, y suplementado con sales Earles y 3% de Clon Foetal II

(Hyclone). Se examinan aproximadamente 1x 10e7 células para la expresión del receptor por medio de tinción con un anticuerpo policlonal de conejo, 4a, colocado contra el dominio N-terminal del receptor H3 de histamina, incubado en hielo durante 60 minutos, seguido por dos lavados en medio de clasificación. Se detecta el anticuerpo unido al receptor mediante incubación de las células durante 60 minutos en hielo con un anticuerpo de anti-conejo de cabra, conjugado con marcador fluorescente 488 Alexa (Sondas Moleculares). Después de dos lavados con medio de clasificación, las células se filtran a través de un Filcon™ de 50 μm (BD Biosciences) y después se analizan en un citométro de flujo SE FACS Vantage ajustado con una unidad de deposición celular automática. Las células de control son células no inducidas tratadas de una manera similar. Las células manchadas positivamente se clasifican como células individuales en placas de 96 pozos, que contienen el medio completo que contiene 500 $\mu g ml^{-1}$ Zeocin™ y se dejan expandir antes del re-análisis para la expresión del receptor vía estudios de unión del anticuerpo y ligando. Un clon, 3H3, se selecciona para la preparación de membrana.

254

(ii) Preparación de la membrana a partir de células cultivadas

Todas las etapas del protocolo se llevan a cabo a 4°C y con reactivos pre-enfriados. Ls pella celular se resuspenden en 10 volúmenes de regulador de pH de homogenización (50 mM ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES), ácido etilendiamina tetra-acético 1 mM (EDTA), pH 7.4 con KOH, suplementadas con leupeptina 10e-6M (acetil-leucil-leucil-

arginal; Sigma L2884), bacitracina 25 μg/ml (Sigma B0125), fluoruro de fenilmetilsulfonilo 1mM (PMSF) y pepstaina A 2x10e-6M (Sigma)). Las células entonces se homogenizan por estallidos de 2 x 15 segundos en un mezclador Waring de vidrio de 1 litro, seguido por centrifugación a 500 g durante 20 minutos. El sobrenadante entonces se gira a 48,000 g durante 30 minutos. La pella se resuspende en regulador de pH de homogenización (4X el volumen de la pella celular original) al girar hasta obtener un vórtice durante 5 segundos, seguido por homogenización en un homogenizador Dounce (10-15 golpes). En este punto la preparación se añade en alícuotas en tubos de propileno y se almacena a -80°C.

259

(iii) Generación de línea celular H1 Histamina

El receptor H1 humano se clona usando procedimientos conocidos descritos en la literatura [Biochem, Byophys. Res. Commun. 1994, 201(2), 894]. Células ováricas de Hamster Chino que expresan establemente el receptor H1 humano se generan de acuerdo a procedimientos conocidos descritos en la literatura [Br. J. Pharmacol. 1996, 117(6), 1071].

Los compuestos de la invención se pueden analizar para actividad biológica in vitro de acuerdo con los siguientes ensayos:

(i) Ensayo de antagonista funcional H3 de histamina

Para cada compuesto que se analiza, en una placa de 384 pozos, sólida, blanca, se añade:

(a) 0.5 μl de compuesto de prueba diluido a la concentración requerida en DMSO (ó 0.5 μl de DMSO como un control);

(b) mezcla de perla 30 μl/membrana/GDP preparada al mezclar perlas de ensayo de proximidad de centelleo (SPA) poliestireno agglutinina de germen de trigo LeadSeeker® (WGA PS LS), con membrana (preparada de acuerdo con la metodología descrita anteriormente) y diluyendo en el regulador de pH de ensayo (20 mM de ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES) + 100 mM de NaCl + 10 mM de $MgCl_2$, NaOH pH 7.4) para proporcionar el volumen final de 30μl que contiene 5 μg de proteína y 0.25 mg de perla por pozo, incubando a temperatura ambiente durante 60 minutos en un rodillo y, justo antes de la adición a la placa, añadiendo 10 μM de concentración final de 5'-difosfato de guanosina (GDP) (Sigma; diluido en regulador de pH de ensayo);

(c) 15 μl 0.38 nM [^{35}S]-GTPγS (Amersham; concentración de radioactividad = 37 MBq/ml; actividad específica = 1160 Ci/mmol), histamina (a una concentración que resulta en la concentración de ensayo final de histamina que es EC_{80}).

Después de 2-6 horas, la placa se centrifuga durante 5 minutos a 1500 rpm y se contabiliza en un contador Viewlux usando un filtro 613/55 durante 5 min/placa. Los datos se analizan usando una ecuación logística de 4 parámetros. La actividad basal usada como mínimo, es decir, histamina no se añade al pozo.

(ii) Ensayo de antagonista funcional H1 de histamina

La línea celular H1 de histamina se siembra en placas de cultivo de tejido de 384 pozos de fondo claro y paredes negras no revestidas en medio esencial mínimo alfa (Gibco/Invitrogen, cat no. 22561-021), suplementada con 10% de suero de cabra fetal dialisada (Gibco/Invitrogen cat no. 12480-021) y 2 mM de L-glutamina (Gibco/Invitrogen cat no 25030-024) y se mantiene toda la noche a 5% de CO_2, 37°C.

Se remueve el medio de exceso de cada pozo para dejar 10 µl. 30 µl de tinta cargada (250 µM negro brillante, 2 µM de Fluo-4 diluido en regulador de pH Tyrodes + probenecid (145 mM de NaCl, 2.5 mM de KCl, 10 mM de HEPES, 10 mM de D-glucosa, 1.2 mM de $MgCl_2$, 1.5 mM $CaCl_2$, 2.5 mM de probenecid, pH ajustado a 7.40 con NaOH 1.0 M)) se añade a cada pozo y las placas se incuban durante 60 minutos a 5% de CO_2, 37°C.

10 µl de compuesto de prueba, diluidos a la concentración requerida en regulador de pH Tyrodes + probenecid (ó 10 µl regulador de pH Tyrodes + probenecid como un control) se añade a cada pozo y la placa se incuba durante 30 minutos a 37°C, 5% de CO_2. Las placas entonces se colocan en un FLIPR™ (Dispositivos moleculares, RU) para monitorear fluorescencia celular (λ_{ex} = 488 nm, λ_{EM} = 540 nm) en la manera descrita en Sullivan et al. (In: Lambert DG (ed.), Calcium Signaling Protocols, New Jersey: Humana Press, 1999, 125-136) antes y déspues de la adición de 10 µl de histamina a una concentración que resulta en la concentración de ensayo final de histamina que es EC_{80}.

Un antagonismo funcional se indica por medio de una supresión de un incremento inducido por histamina en fluorescencia, como se mide mediante el sistema FLIPR™ (Dispositivo moleculares). Por medio de curvas de efecto de concentración, las afinidades funcionales se determinan usando análisis matemáticos farmacológicos estándar.

Resultados

Las sales clorhidrato de los ejemplos E1-E5, E8-E20, E22, E24-E32, E35-E39, E42-E49, E51-E53, E55-E58, E61-E74, E76-E103, E105-E106, E108-E110 y E112-E116 se analizan en el ensayo del antagonista funcional H3 de histamina. Los resultados se expresan como valores funcionales pKi (fpKi). Un pKi funcional es el logaritmo negativo de la constante de disociación de equilibrio antagonista como se determina en el ensayo de antagonista funcional H3 usando membrana preparada de células H3 cultivadas. Los resultados dados son promedios de un número de experimentos. Estos compuestos exhiben valores de fpKi > 7.5. Más particularmente, las sales clorhidrato de E3, E5, E8, E11-E20, E22, E24-E32, E35-E39, E43-E44, E48, E51-E53, E55, E66-E67, E70, E77-E83, E85, E88, E90, E92-E93, E95, E99-E100, E103, E105, E108, E110, E114 y E116 exhiben valores de fpKi > 8.9. Mas particularmente, las sales clorhidrato de E3, E11, E13, E20, E22, E26, E28, E32, E36, E44, E52-E53, E67, E78, E81 y E114 exhiben valores fpKi ≥ 9.5.

Las sales clorhidrato de los ejemplos E107 y E110 se analizan

también en el ensayo de antagonista funcional H3 de histamina y exhiben valores fpKi de < 8.1 y < 7.81, respectivamente.

263

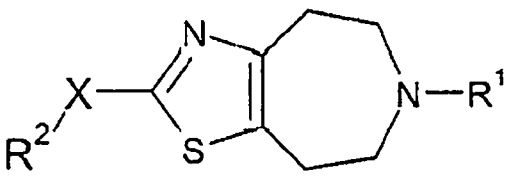
Las sales clorhidrato de los ejemplos E1-E5, E8-E20, E22, E24-E32, E35-E39, E42-E49, E51-E53, E55-E58, E61-E74, E76-E103 y E105-E115 se analizan en el ensayo de antagonista funcional H1 de histamina. Los resultados se expresan como valores pKi (fpKi) y son promedios de un número de experimentos. El pKi funcional se puede derivar del logaritmo negativo de pIC50 (concentración que produce 50% de inhibición) en el ensayo de antagonista funcional H1 de acuerdo a la ecuación de Cheng-Prusoff (Cheng, Y. C. y Prusoff, W. H. 1973, Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108). Todos los compuestos analizados exhiben valores fpKi <5.6.

NOVEDAD DE LA INVENCION

264

REIVINDICACIONES (publicadas)

1.- Un compuesto de formula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde: R^1 representa -alquilo de C_{2-6}, -alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8} o -cicloalquilo de C_{3-7}, en donde los grupos cicloalquilo se pueden sustituir opcionalmente por alquilo de C_{1-3}; X representa arilo, heteroarilo o heterociclilo; R^2 representa hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, =O, .NR^8R^9, -Y-H, -Y-alquilo de C_{1-6}, -Y-cicloalquilo de C_{3-8}, -Y-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, -Y-arilo, -Y-heterociclilo, -Y-heteroarilo, -Y-alquil-arilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}-Y-H, alquilo C_{1-6}-Y-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}-Y-cicloalquilo C_{3-8}, alquilo C_{1-6}-Y-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilo de C_{1-6}-Y-arilo, alquilo de C_{1-6}-Y-heterociclilo y alquilo de C_{1-6}-Y-heteroarilo, en donde R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y metilo; Y representa un enlace, alquilo de C_{1-6}, CO, CO_2, $CONR^3$, NR^3CO, O, S, SO, SO_2, -SO_2-O, SO_2NR^3, NR^3SO_2, $OCONR^3$, NR^3CO_2 o NR^3CONR^4 (en donde R^3y R^4 representan independientemente hidrógeno-alquilo C_{1-6},

cicloalquilo de C_{3-8}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, -arilo, -heterociclilo o -heteroarilo); en donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterocicliclo de X se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxi, ciano, amino, nitro, =O, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6}; en donde dichos grupos alquilo, cicloalquilo arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de halógeno, ciano, nitro, =O, o un grupo $-R^5$, $-OR^5$, -O-alquilo C_{1-6}-R^6, -alquilo C_{1-6}-R^6, $-CO_2R^5$, $-COR^5$, COR^5R^6, -alquilo C_{1-6}-COR^5, $-SHR^5$, $-SO_2R^5$, $-SOR^5$, $-OSO_2R^5$, -alquilo C_{1-6}-SO_2R^6, -alquilo C_{1-6}-$NR^5SO_2R^6$, -alquilo C_{1-6}-$SO_2NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, -alquilo C_{1-6}-NR^5R^6, -cicloalquilo C_{3-8}-NR^5R^6, $-CONR^5R^6$, NR^5COR^6, -alquilo C_{1-6}-NR^5COR^6, -alquilo C_{1-6}-$CONR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, $-OCONR^5R^6$, $NR^5CO_2R^6$, $NR^7CONR^5R^6$ ó $-SO_2NR^5R^6$ (en donde R^5, R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, -cicloalquilo de C_{3-8}, -alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, arilo, heterociclilo ó heteroarilo ó en donde $-NR^5R^6$ pueden representar un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno) con la condición de que cuando R^1 representa -alquilo de C_{2-6} o -alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8}, los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo de R^2 no pueden estar sustituidos con $-CO_2R^5$; en donde R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se

265

266

seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxi, ciano, amino, nitro, =O, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6}; y siempre y cuando los grupos arilo y heteroarilo de X, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 se puedan sustituir solamente por =O si el grupo sustituido es aromático; o sus solvatos.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 representa cicloalquilo de C_{3-7}.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque R^1 representa ciclobutilo.

4.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque R^2 representa: -hidrógeno; -halógeno; -ciano; =O; -Y-H; Y-alquilo de C_{1-6}; -Y-arilo; Y-heterociclilo; ó -Y-heteroarilo.

5.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque Y es un enlace, O, CO, CO_2 ó $CONR^3$, donde R^3 representa hidrógeno.

6.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque dichos grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de ciano, halógeno, =O, R^5, COR^5, $-CO_2R^5$, y $-CONR^5R^6$ (en donde R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} ó heterociclilo, y en donde R^5 y R^6 pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por uno o más

sustituyentes seleccionados del grupo que consta de halógeno o alquilo de C_{1-6}), con la condición de que cuando R^1 representa -alquilo C_{2-6} ó -alquilo C_{1-3} -cicloalquilo C_{3-8}, los grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 no puedan sustituirse con $-CO_2R^5$ y con la condición de que los grupos arilo y heteroarilo de R^2 puedan sustituirse solamente por =O si el grupo sustituido es aromático.

267

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es un compuesto de fórmula E1-E116 ó una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque es: 1-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-2-pirrolidinona; 6-ciclobutil-2-{1-[(6-metil-2-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-{1-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 5-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-2-piridinocarbonitrilo; 5-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-N,N-dimetil-2-piridinocarboxamida; 1-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-3-metil-2-imidazolidinona; 1-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-2-imidazolidinona; (+)-5-[3-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]-2-piridinocarbonitrilo; (±)-6-ciclobutil-2-[1-(6-metil-3-piridinil)-3-pirrolidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; o su sal o solvato

farmacéuticamente aceptable.

9.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) como se define en cualquier reivindicación anterior o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en terapia.

11.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para su uso en el tratamiento de enfermedades neurológicas.

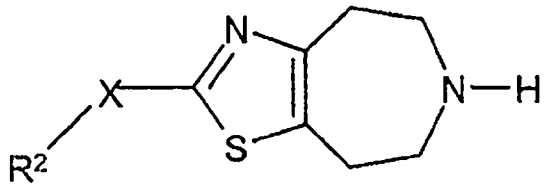
12.- El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades neurológicas.

13.- Un método para el tratamiento de enfermedades neurológicas que comprende la administración a un hospedero que lo necesita de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

14.- Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedades neurológicas que comprende el compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

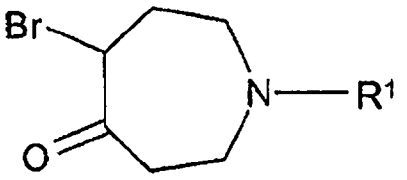
15.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, cuyo procedimiento comprende: (a) la reacción de un compuesto de fórmula (II)

269



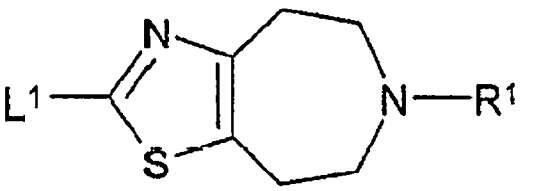
(II)

en donde X y R^2 son como se definieron en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula $R^{1'}$ =O, en donde $R^{1'}$ es =alquilo de C_{2-6}, =alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8} o =cicloalquilo C_{3-7}, en donde los grupos cicloalquilo se pueden sustituir opcionalmente por alquilo de C_{1-3}; ó (b) la reacción de un compuesto de fórmula (III)



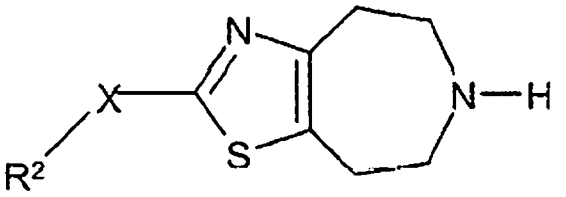
(III)

en donde R^1 es como se definió en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula R^2X-C(=S)NH_2 en donde R^2 y X son como se definieron en la reivindicación 1; ó (c) la desprotección de un compuesto de fórmula (I) que está protegido; (d) la interconversión de un compuesto de fórmula (I) a otro; (e) la reacción de un compuesto de fórmula (X)



(X)

en donde R^1 es como se definió en la reivindicación 1 y L^1 representa un grupo saliente tal como un halógeno, con un compuesto organometálico de fórmula (XI), R^2-X-L^2, en donde R^2 y X son como se definieron en la reivindicación 1 y en donde L^2 es un grupo saliente; ó (f) la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

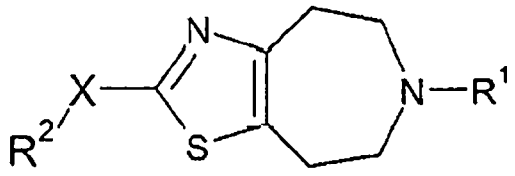
en donde X y R^2 son como se definieron en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula R^1-L^3, en donde R^1 es como se definió en la reivindicación 1, y en donde L^3 es un grupo saliente tal como un halógeno.

271

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES (enmendadas)

1.- Un compuesto de formula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde: R^1 representa -alquilo de C_{2-6}, -alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8} ó -cicloalquilo de C_{3-7}, en donde los grupos cicloalquilo se pueden sustituir opcionalmente por alquilo de C_{1-3}; X representa arilo, heteroarilo o heterociclilo; R^2 representa hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, =O, $.NR^8R^9$, -Y-H, -Y-alquilo de C_{1-6}, -Y-cicloalquilo de C_{3-8}, -Y-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, -Y-arilo, -Y-heterociclilo, -Y-heteroarilo, -Y-alquil-arilo de C_{1-6}, alquilo de C_{1-6}-Y-H, alquilo C_{1-6}-Y-alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6}-Y-cicloalquilo C_{3-8}, alquilo C_{1-6}-Y-alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, alquilo de C_{1-6}-Y-arilo, alquilo de C_{1-6}-Y-heterociclilo y alquilo de C_{1-6}-Y-heteroarilo, en donde R^8 y R^9 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno y metilo; Y representa un enlace, alquilo de C_{1-6}, CO, CO_2, $CONR^3$, NR^3CO, O, S, SO, SO_2, $-SO_2-O$, SO_2NR^3, NR^3SO_2, $OCONR^3$, NR^3CO_2 o NR^3CONR^4 (en donde R^3 y R^4 representan independientemente hidrógeno-alquilo C_{1-6},

272

cicloalquilo de C_{3-8}, alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, -arilo, -heterociclilo o -heteroarilo); en donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterocicliclo de X se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxi, ciano, amino, nitro, =O, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6}; en donde dichos grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de halógeno, ciano, nitro, =O, o un grupo $-R^5$, $-OR^5$, -O-alquilo C_{1-6}-R^6, -alquilo C_{1-6}-R^6, $-CO_2R^5$, $-COR^5$, COR^5R^6, -alquilo C_{1-6}-COR^5, $-SHR^5$, $-SO_2R^5$, $-SOR^5$, $-OSO_2R^5$, -alquilo C_{1-6}-SO_2R^6, -alquilo C_{1-6}-$NR^5SO_2R^6$, -alquilo C_{1-6}-$SO_2NR^5R^6$, $-NR^5R^6$, -alquilo C_{1-6}-NR^5R^6, -cicloalquilo C_{3-8}-NR^5R^6, $-CONR^5R^6$, NR^5COR^6, -alquilo C_{1-6}-NR^5COR^6, -alquilo C_{1-6}-$CONR^5R^6$, $-NR^5SO_2R^6$, $-OCONR^5R^6$, $NR^5CO_2R^6$, $NR^7CONR^5R^6$ ó $-SO_2NR^5R^6$ (en donde R^5, R^6 y R^7 representan independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, -cicloalquilo de C_{3-8}, -alquilo C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}, arilo, heterociclilo ó heteroarilo ó en donde $-NR^5R^6$ pueden representar un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno) con la condición de que cuando R^1 representa -alquilo de C_{2-6} o -alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8}, los grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo, y heterociclilo de R^2 no puedan sustituirse con $-CO_2R^5$; en donde R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 se pueden sustituir opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se

seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxi, ciano, amino, nitro, =O, alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6} o haloalquilo de C_{1-6}; y siempre y cuando los grupos arilo y heteroarilo de X, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6 y R^7 se puedan sustituir solamente por =O si el grupo sustituido es aromático; o sus solvatos.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R^1 representa cicloalquilo de C_{3-7}.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 2, caracterizado además porque R^1 representa ciclobutilo.

4.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque R^2 representa: -hidrógeno; -halógeno; -ciano; =O; -Y-H; Y-alquilo de C_{1-6}; -Y-arilo; Y-heterociclilo; ó -Y-heteroarilo.

5.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque Y es un enlace, O, CO, CO_2 ó $CONR^3$, donde R^3 representa hidrógeno.

6.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado además porque dichos grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de ciano, halógeno, =O, R^5, COR^5, $-CO_2R^5$, y $-CONR^5R^6$ (en donde R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6} ó heterociclilo, y en donde R^5 y R^6 pueden estar opcionalmente sustituidos adicionalmente por uno o más

sustituyentes seleccionados del grupo que consta de halógeno o alquilo de C_{1-6}), con la condición de que cuando R^1 representa -alquilo C_{2-6} ó -alquilo C_{1-3} -cicloalquilo C_{3-8}, los grupos alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 no puedan sustituirse con $-CO_2R^5$ y con la condición de que los grupos arilo y heteroarilo de R^2 puedan sustituirse solamente por =O si el grupo sustituido es aromático.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es: 6-Ciclobutil-2-[4-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 2-(4-Bromofenil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 1-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-2-pirrolidinona; 6-Ciclobutil-2-[6-(trifluorometil)-3-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-Ciclobutil-2-[4-(1,2,3-tiadiazol-4-il)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo; 6-ciclobutil-2-(4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-Ciclobutil-2-{1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 5-{[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]carbonil}-2-piridinacarbonitrilo; 6-ciclobutil-2-(1-{[6-(trifluorometil)-3-piridinil]carbonil}-4-piperidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-Ciclobutil-2-{1-[(6-metil-2-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-Ciclobutil-2-{1-[(5-metil-2-pirazinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-Ciclobutil-2-{1-

[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-Ciclobutil-2-{1-[(4-metilfenil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-Ciclobutil-2-{1-[(5-metil-3-isoxazolil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-Ciclobutil-2-[1-(1,2,3-tiadiazol-4-ilcarbonil)-4-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-Ciclobutil-2-{1-[(1-metil-1H-pirazol-3-il)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-Ciclobutil-2-{1-[(3-metil-5-isoxazolil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-Ciclobutil-2-[1-(6-metil-3-piridinil)-4-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 5-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-2-piridinacarbonitrilo; Acido 5-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-2-piridinacarboxílico; 5-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil-2-piridinacarboxamida; 6-Ciclobutil-2-{1-[6-(1H-imidazol-1-ilcarbonil)-3-piridinil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 5-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-N,N-dimetil-2-piridinacarboxamida; 6-Ciclobutil-2-{1-[(2-metil-3-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 1-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-3-metil-2-imidazolidinona; 1-{4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil}-2-imidazolidinona; 1-[4-(6-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-3-metil-2-imidazolidinona; 1-metil-3-{4-[6-(1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-

[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]fenil}-2-imidazolidinona; 1-[4-(6-ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-3-metil-2-imidazol; 1-{4-[6-(ciclopropilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]fenil}-3-metil-2-imidazolidinona; 1-metil-3-{4-[6-(2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]fenil}-2-imidazolidinona; 3-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinacarboxilato de 1,1-dimetiletilo; 6-Ciclobutil-2-(3-pirrolidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; (±)-5-[3-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]-2-piridinacarbonitrilo; (-)-5-[3-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]-2-piridinacarbonitrilo; (+)-5-[3-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]-2-piridinacarbonitrilo; (±)-6-Ciclobutil-2-[1-(6-metil-3-piridinil)-3-pirrolidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]-tiazolo[4,5-d]azepina; 5-[3-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]-3-piridinacarbonitrilo; 4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzoato de metilo; Acido 4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzóico; 6-Ciclobutil-2-fenil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-metilbenzamida; 3-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona; 6-Ciclobutil-2-[4-(1-pirrolidinilcarbonil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzamida; 4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-etilbenzamida;

4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzonitrilo; 5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinacarbonitrilo; Acido 5-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinacarboxílico; 5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-metil-2-piridinacarboxamida; 1-[5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinil]-2-pirrolidinona; 1-[5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinil]-3-metil-2-imidazolidinona; 2-(6-Cloro-3-piridinil)-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-Ciclobutil-2-[6-(1-piperidinil)-3-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-pirimidinacarbonitrilo; 6-ciclobutil-2-[2-(metiloxi)-5-pirimidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-Ciclobutil-2-(5-pirimidinil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2(1H)-pirimidinona; 2-(2-Cloro-5-pirimidinil]-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-Ciclobutil-2-[2-(1-piperidinil)-5-pirimidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 1-{4-[6-(Ciclohexilmetil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il]fenil}-3-metil-2-imidazolidinona; 1-[4-(6-Etil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-3-metil-2-imidazolidinona; 6-Ciclobutil-2-{1-[(6-metil-3-piridazinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-{1,3}tiazolo[4,5-d]azepina; 6-Ciclobutil-2-{1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 5-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-

piperidinil]-3-piridinacarbonitrilo; 4-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]benzonitrilo; 4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-metil-1-piperidinacarboxamida; 4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-(1-metiletil)-1-piperidinacarboxamida; 4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-(2-metilfenil)-1-piperidininacarboxamida; 4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-(3-metilfenil)-1-piperidnacarboxamida, 4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-(4-metilfenil)-1-piperidinacarboxamida; 6-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-3-piridinacarbonitrilo; 6-(6-Ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-3-piridinacarbonitrilo; Acido 6-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-3-piridinacarboxílico; 6-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-metil-3-piridinacarboxamida; 5-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-N-metil-2-piridinacarboxamida; 6-ciclobutil-2-{1-[(2-metilfenil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-{1-[(3-metil1H-pirazol-5-il)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 2-{1-[(4-clorofenil)]carbonil}-4-piperidinil}-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 2-{1-[(3-clorofenil)]carbonil}-4-piperidinil}-6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-{1-[(3-metilfenil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-{1-[(3-metil-2-piridinil)carbonil]-4-

piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-[1-(1H-pirazol-3-ilcarbonil)-4-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-{1-[(1,4-dimetil-1H-pirazol-3-il)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-{1-[(1-metil-1H-pirrol-2-il)carbonil]-4-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-{1-[(1-metil-1H-imidazol-5-il)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-{1-[(1,5-dimetil-1H-pirazol-3-il)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-{1-[(1-metil-1H-imidazol-4-il)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2--[1-(2-piridinilcarbonil)-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina;6-ciclobutil-2-[1-(3-piridinilcarbonil)-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-{1-[(6-metil-2-pirazinil)carbonil[-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-{1-[(2-metil-4-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-Ciclobutil-2-[1-(4-piridinilcarbonil)-4-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-{1-[(2-metil-4-pirimidinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5,-d]azepina; 6-ciclobutil-2-{1-[(2-metil-5-pirimidinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5,-d]azepina; 6-ciclobutil-2-[1-(4-morfolinilcarbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-[1-(1-pirrrolidinilcarbonil)-4-piperidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-[4-(1,1-dióxido-2-isotiazolidinil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-

4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 5-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-piridinacarboxamida; 6-ciclobutil-2-[6-(1-pirrolidinilcarbonil)-3-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-[6-(3-metil-1,2,4-oxadizol-5-il)-3-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 1-[5-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5,d]azepin-2-il]-2-piridinil]-2-imidazolidinona; 5-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-2-pirazinacarboxilato de metilo; 4-{[3-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]carbonil}benzonitrilo; 6-ciclobutil-2-{1-[(6-metil-2-piridinil]carbonil}-3-pirrolidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-[6-(1-pirrolidinil)-3-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-[6-(4-morfolinil)-3-piridinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 5-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-N-metil-2-pirazinacarboxamida; 6-ciclobutil-2-[4-(4-morfolinil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-(4-metil-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-7-il)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazol[4,5-d]azepina; 3-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzonitrilo; 3-(6-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)benzonitrilo; (±)-6-ciclobutil-2-[1-(6-metil-2-piridinil)-3-pirrolidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 4-{[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]carbonil}benzonitrilo; 4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina-2-il)-N,N-dimetilanilina; o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 7, caracterizado además porque es: 1-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-2-pirrolidinona; 6-ciclobutil-2-{1-[(6-metil-2-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 6-ciclobutil-2-{1-[(5-metil-3-piridinil)carbonil]-4-piperidinil}-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; 5-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-2-piridinocarbonitrilo; 5-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-piperidinil]-N,N-dimetil-2-piridinocarboxamida; 1-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-3-metil-2-imidazolidinona; 1-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)fenil]-2-imidazolidinona; (+)-5-[3-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepin-2-il)-1-pirrolidinil]-2-piridinocarbonitrilo; (±)-6-ciclobutil-2-[1-(6-metil-3-piridinil)-3-pirrolidinil]-5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,3]tiazolo[4,5-d]azepina; o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

9.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) como se define en cualquier reivindicación anterior o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en terapia.

11.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de enfermedades

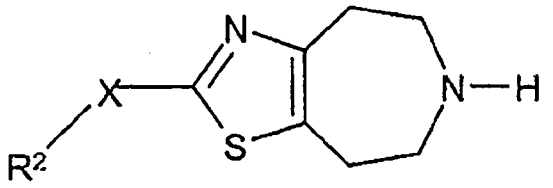
neurológicas.

12.- El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades neurológicas.

13.- Un método para el tratamiento de enfermedades neurológicas que comprende la administración a un hospedero que lo necesita de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable.

14.- Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de enfermedades neurológicas que comprende el compuesto de fórmula (I) como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable.

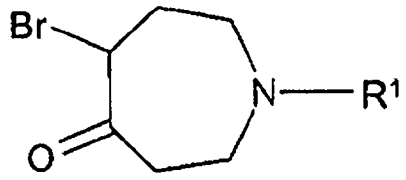
15.- Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) o su sal o solvato farmacéuticamente aceptable, cuyo procedimiento comprende: (a) la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

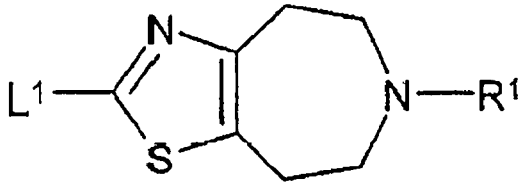
en donde X y R^2 son como se definieron en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula $R^{1'}$ =O, en donde $R^{1'}$ es =alquilo de C_{2-6}, =alquilo C_{1-3}-cicloalquilo C_{3-8} o =cicloalquilo C_{3-7}, en donde los grupos cicloalquilo se

pueden sustituir opcionalmente por alquilo de C_{1-3}; ó (b) la reacción de un compuesto de fórmula (III)



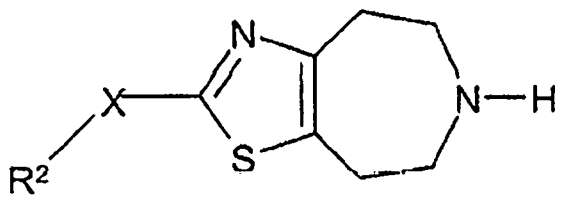
(III)

en donde R^1 es como se definió en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula $R^2X\text{-}C(=S)NH_2$ en donde R^2 y X son como se definieron en la reivindicación 1; ó (c) la desprotección de un compuesto de fórmula (I) que está protegido; (d) la interconversión de un compuesto de fórmula (I) a otro; (e) la reacción de un compuesto de fórmula (X)



(X)

en donde R^1 es como se definió en la reivindicación 1 y L^1 representa un grupo saliente tal como un halógeno, con un compuesto organometálico de fórmula (XI), $R^2\text{-}X\text{-}L^2$, en donde R^2 y X son como se definieron en la reivindicación 1 y en donde L^2 es un grupo saliente; ó (f) la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

en donde X y R^2 son como se definieron en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula R^1-L^3, en donde R^1 es como se definió en la reivindicación 1, y en donde L^3 es un grupo saliente tal como un halógeno.

285

RESUMEN DE LA INVENCION

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

285

JQ

P07/1515F

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
GLAXOSMITHKLINE
Corp. Intel. Prop. (CN925.1)
Attn. Goddard, Carolyn Janice
980 Great West Road
Brentford, Middlesex
TW8 9GS
UNITED KINGDOM

GlaxoSmithKline
Corporate IP
Received BRENTFORD
22 MAY 2006
ATTY: CJG - ADMIN: CS
IPM : N/A | ON | UPDATED ON:
ATTY CHECKED/FILE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION
(PCT Rule 44.1)

GlaxoSmithKline
MAY 2006
Received IP SP

246

Applicant's or agent's file reference CJG/PB61312	**FOR FURTHER ACTION** See paragraphs 1 and 4 below
International application No. PCT/GB2006/000846	International filing date *(day/month/year)* 10/03/2006
Applicant GLAXO GROUP LIMITED	Date of mailing *(day/month/year)* 23/05/2006

1. [x] The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

   Filing of amendments and statement under Article 19:
   The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 46):

   When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

   Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland, Fascimile No.: (41-22) 338.82.70

   For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. [ ] The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. [ ] **With regard to the protest** against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

   [ ] the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

   [ ] no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. **Reminders**

   Shortly after the expiration of **18 months** from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90*bis*.1 and 90*bis*.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

   The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

   Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

   In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

   See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Federico Bonomelli

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

247

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
CJG/PB61312		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/GB2006/000846	10/03/2006	14/03/2005
Applicant		
GLAXO GROUP LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 5 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [ ] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [ ] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established by this Authority to read as follows:

   FUSED THIAZOLE DERIVATIVES HAVING AFFINITY FOR THE HISTAMINE H3 RECEPTOR

5. With regard to the **abstract,**
   [ ] the text is approved as submitted by the applicant
   [X] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/000846

Box No. IV Text of the abstract (Continuation of item 5 of the first sheet)

The present invention relates to novel fused thiazole derivatives having pharmacological activity, processes for their preparation, to compositions containing them and to their use in the treatment of neurological and psychiatric disorders.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/000846

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D513/04 A61K31/55 A61P25/00

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)
C07D A61K A61P

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, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/63208 A (NOVO NORDISK A/S; BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL, GMBH) 26 October 2000 (2000-10-26) the whole document	1-15
A	WO 2004/035544 A (GLAXO GROUP LIMITED; HEIGHTMAN, THOMAS, DANIEL; WILSON, DAVID, MATTHEW) 29 April 2004 (2004-04-29) the whole document	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 May 2006	23/05/2006

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Usuelli, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2006/000846

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0063208 A	26-10-2000	AU 3956900 A	02-11-2000
		EP 1173438 A1	23-01-2002
		JP 2002542245 T	10-12-2002
WO 2004035544 A	29-04-2004	AU 2003278084 A1	04-05-2004

29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/000846

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 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. [X] Claims Nos.: –
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claim 13 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 compounds.

29

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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This 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.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

292

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/GB2006/000846	10.03.2006	14.03.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D513/04 A61K31/55 A61P25/00

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Usuelli, A Telephone No. +49 89 2399-7366

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

   ☐ a sequence listing

   ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

   ☐ on paper

   ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

   ☐ contained in the international application as filed.

   ☐ filed together with the international application in electronic form.

   ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

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. -

-24

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☐ 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 *(specify)*:

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. -

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-15
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-12,14,15
	No:	Claims	

295

2. Citations and explanations

see separate sheet

296

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 13 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 these claims, cf. Article 34(4)(a)(i) PCT.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1- Reference is made to the following documents:

d1: WO 00/63208 A (NOVO NORDISK A/S; BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL, GMBH) 26 October 2000 (2000-10-26)

d2: WO 2004/035544 A (GLAXO GROUP LIMITED; HEIGHTMAN, THOMAS, DANIEL; WILSON, DAVID, MATTHEW) 29 April 2004 (2004-04-29)

2- Novelty

Neither d1 nor d2 disclose compounds containing the [1,3]thiazolo[4,5-d]azepine ring.
Accordingly, present compounds of formula (I) are novel.
The requirements of Art. 33.2 PCT are therefore met.

3- Inventive step

3.1- The applicant has set himself the task of providing novel agents which modulate the H3 receptor.
Documents d1 and d2 relate to compounds having the same use of present molecules.
Considering the chemical structures of the compounds disclosed in these two documents, it is considered that d1 represents the closest state of the art.
Starting from d1, the technical problem underlying the invention can be seen in the provision of further H3 ligands.
The data disclosed on page 76 of the description, indicate that the compounds of formula

(I) indeed solve this problem.

3.2- Present compounds of formula (I) are regarded as a non-obvious solution of the technical problem defined above since the two cited documents do not suggest that [1,3]thiazolo[4,5-d]azepine derivatives could be used as H3 ligands.

297

Accordingly, the requirements of Art. 33.3 PCT are met.

298

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-094711- -00000-0000

Fecha: 2007-09-13 16:56:03 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 297

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [X] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- Descripción de la invención [ ]
- Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Claudia M Nieto C

Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

299

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 299

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	7 94711
	Solicitud internacional	PCT/GB2006/000846
	Fecha inicio fase nacional	14/10/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	4242
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC, 11 OCT. 2007

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11