OlarteRaisbeck

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 07-137413- -00000-0000
Fecha: 2007-12-28 16:33:36 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTE(VI Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 257

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL **P2007/000214**

SOLICITUD DE:

(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: CARLOS R. OLARTE
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 79782747Bta
TP 74.295

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/006613 Fecha Julio 4, 2006
Publicación Internacional No. WO 2007/025596 Fecha Marzo 8, 2007

(6) Título (54) DERIVADOS DE PIRAZOLO[3,4-D]AZEPINA COMO ANTAGONISTAS DE HISTAMINA H3

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 487/04, A61K 31/55, A61P 25/28

(8) Prioridad
SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
GB	Julio 6, 2005	0513886.2

(9) Comprobante de pago No. 07 – 104.832 **Fecha** Diciembre 26 2007

(0) **ANEXOS**

2 2

- [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
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. Declaración bajo 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

(1) **FIGURA CARACTERÍSTICA:**

(2) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

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

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 Of
Inglés - Español - Inglé
Resolución No. 2117 del 7 O

DE PINNA
NOTARIES

6 6

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 diez de agosto del año dos mil tres.

JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra

SCRIVENER NOTARIES

DE PINNA
35 Piccadilly London W1J 0LJ
Telephone:+44 (0)20 7208 2900 Facsimile: +44 (0)20 7208 0088 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

5. at London/à Londres

   Certified/Attesté
   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

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.

77

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

Poder

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.

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

CONFIRMATION COPY

GlaxoSmithKline
Corporate IP
Received BRENTFORD
26 JAN 2007
IPM NEA CHECKED/FILE

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION RELATING TO
DECLARATION MADE UNDER PCT RULE 4.17
(PCT Rules 26*ter* and 48.2(a)(x)
and Administrative Instructions, Section 419)

GODDARD, Carolyn, Janice
GlaxoSmithKline
Corporate Intellectual Property (cn925.1)
980 Great West Road
Brentford Middlesex TW8 9GS
ROYAUME-UNI

Date of mailing *(day/month/year)* 18 January 2007 (18.01.2007)	
Applicant's or agent's file reference CJG/PB61501 ✓	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/EP2006/006613 ✓	International filing date *(day/month/year)* 04 July 2006 (04.07.2006) ✓
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 (ii), (iii); BAMFORD, Mark, James et al (iv) :

   (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 September 2006 (13.09.2006) , which was within the time limit under Rule 26*ter*.1.

   Any declaration referred to under items 1(i) to (v), whether or not the declaration complies with Rule 4.17, will be published as part of the international application 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, that declaration, as added or corrected, referred to under items 1(i) to (v) will **not** be published as part of the international application, 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.

5. A copy of this notification is being sent to the receiving Office and the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Muller Antonia Facsimile No. +41 22 338 89 75

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
8 March 2007 (08.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/025596 A1

(51) International Patent Classification:
C07D 487/04 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/006613

(22) International Filing Date: 4 July 2006 (04.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0513886.2 6 July 2005 (06.07.2005) 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)*: **BAMFORD, Mark, James** [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 (cn925.1), 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, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, 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, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

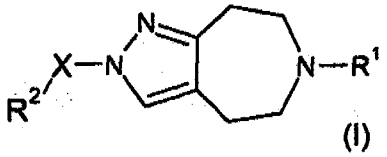
(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, 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.

(54) Title: PYRAZOLO [3 , 4-D] AZEPINE DERIVATIVES AS HISTAMINE H3 ANTAGONISTS



(I)

(57) **Abstract:** The present invention relates to novel pyrazole derivatives of formula I having pharmacological activity as H3 antagonists processes for their preparation, to compositions containing them and to their use in the treatment of neurological and psychiatric disorders.

WO 2007/025596 A1

10

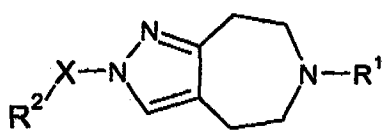
PYRAZOLO[3,4-D]AZEPINE DERIVATIVES AS HISTAMINE H3 ANTAGONISTS

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

WO 2004/05639 (Glaxo Group Ltd.) describes a series of benzazepine derivatives and their use in the treatment of neurological disorders. WO2004/013144 (Pharmacia Italia S.P.A.) discloses a series of bicycle-pyrazoles, which are claimed to be useful in the treatment of diseases linked to deregulated protein kinases. WO2004008837 and WO200013508 (Ishihara Sangyo Kaisha Ltd.) disclose benzene derivatives claimed to be useful as herbicides. JP2001220390 describes pyrazole derivatives useful as calcium channel and IL-2 production inhibitors.

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.

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



(I)

wherein:

R^1 represents $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{3-7}$ cycloalkyl or $-CH_2-C_{3-7}$ cycloalkyl, wherein said cycloalkyl groups may be optionally substituted by C_{1-3} alkyl;
X represents bond or $-CH_2-$,
R^2 represents -aryl, -aryl-aryl, -aryl-heteroaryl, -aryl-heterocyclyl, -heteroaryl, -heteroaryl-aryl, -heteroaryl-heteroaryl, -heteroaryl-heterocyclyl, -heterocyclyl, -heterocyclyl-aryl, -heterocyclyl-heteroaryl or -heterocyclyl-heterocyclyl;
wherein said 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, C_{1-6} alkyl, haloC_{1-6} alkyl, -O-haloC_{1-6} alkyl, -O-C_{1-6} alkyl, -C_{1-6} alkyl-O-C_{1-6} alkyl, $-CO_2R^4$, $-COR^4$, $-C_{1-6}$ alkyl-COR^4, $-SR^4$, $-SO_2R^4$, $-SOR^4$, $-OSO_2R^4$, - C_{1-6} alkyl-SO_2R^4, $-C_{1-6}$ alkyl-$NR^4SO_2R^5$, $-C_{1-6}$ alkyl-$SO_2NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-C_{1-6}$ alkyl-NR^4R^5, $-C_{3-8}$ cycloalkyl-NR^4R^5, $-CONR^4R^5$, $-NR^4COR^5$, $-C_{1-6}$ alkyl-NR^4COR^5, $-C_{1-6}$ alkyl-$CONR^4R^5$, $-NR^4SO_2R^5$, $-OCONR^4R^5$, $-NR^4CO_2R^5$, $-NR^6CONR^4R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$ (wherein R^4, R^5 and R^6 independently represent hydrogen, C_{1-6} alkyl, or wherein $-NR^4R^5$ may represent a nitrogen containing heterocyclyl group); and
wherein R^4, R^5 and R^6 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 and =O; or solvates thereof.

In one aspect, R^1 represents $-C_{3-7}$ cycloalkyl, wherein the cycloalkyl group may be optionally substituted by C_{1-3} alkyl.

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} cycloalkyl' as used herein refers to a saturated monocyclic hydrocarbon ring of x to y carbon atoms. Examples of C_{3-7} cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

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. In one embodiment, the term 'aryl' refers to a C_{6-12} monocyclic aromatic ring, particularly phenyl.

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. In one embodiment, the term 'heteroaryl' refers to a 5-6 membered monocyclic aromatic ring which contains 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur. More particularly, the term 'heteroaryl' refers to a 5-6 membered monocyclic aromatic ring which contains at least one nitrogen atom and 1 to 3 other heteroatoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur.

The term 'heterocyclyl' refers to a 4-7 membered monocyclic ring or a 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, imidazolidinyl, 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, benzopyranyl, quinuclidinyl, 2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-3-benzazepine, tetrahydroisoquinolinyl and the like. In one embodiment, the term 'heterocyclyl' refers to a 4-7 membered monocyclic ring which may be saturated or partially unsaturated, which monocyclic ring contains 1 to 4 heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulphur. More particularly, the term 'heterocyclyl' refers a nitrogen containing heterocyclyl group

The term 'nitrogen containing heterocyclyl' refers to a 4-7 membered monocyclic ring which may be saturated or partially unsaturated, which monocyclic ring contains at least one nitrogen atom and 1 to 3 other heteroatoms selected from oxygen, nitrogen or sulphur. Examples of nitrogen containing heterocyclyl groups include pyrrolidinyl, azetidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiazolidinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, tetrahydropyridinyl, tetrahydropyrimidinyl, diazepanyl, azepanyl and the like.

In one embodiment, R^1 represents -C_{3-7} cycloalkyl (e.g. cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl) wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by C_{1-3} alkyl. In a more particular embodiment, R^1 represents unsubstituted -C_{3-7} cycloalkyl (e.g. cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl), particularly unsubstituted cyclobutyl.

In an alternative embodiment, R^1 represents –C_{1-6} alkyl (e.g. ethyl, 1-methylethyl, 2-methylpropyl), particularly 1-methylethyl or 2-methylpropyl.

In another embodiment, R^1 represents –CH_2-C_{3-7} cycloalkyl (e.g. cyclopropylmethyl) wherein the cycloalkyl group is optionally substituted by C_{1-3} alkyl. More particularly, R^1 represents unsubstituted –CH_2-C_{3-7} cycloalkyl, particularly cyclopropylmethyl.

In another embodiment, X represents a bond or –CH_2-. More particularly, X represents a bond.

In one embodiment, R^2 represents –aryl, -aryl-heterocyclyl, -aryl-heteroaryl, -heteroaryl-heterocyclyl and -heterocyclyl-heteroaryl.

In a more particular embodiment, the 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, C_{1-6} alkyl, haloC_{1-6} alkyl, -O-haloC_{1-6} alkyl, -O-C_{1-6} alkyl, -SO_2R^4, -$CONR^4R^5$, -NR^4COR^5, -$NR^4SO_2R^5$ or -$SO_2NR^4R^5$. Even more particularly, the substituents on the aryl, heteroaryl or heterocyclyl groups of R^2 are selected from halogen, hydroxy, cyano, nitro, =O, C_{1-6} alkyl, -O-C_{1-6} alkyl, haloC_{1-6} alkyl, -O-haloC_{1-6} alkyl and -$CONR^4R^5$.

In one embodiment, R^4, R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl. In a more particular embodiment, R^4, R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl.

In a further embodiment, R^2 represents:

-aryl (e.g. phenyl) optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) such as -$CONR^4R^5$ (e.g. -$CONH_2$, -CONHMe, -$CONMe_2$), -SO_2R^4 (e.g. -SO_2Me), -$NR^4SO_2R^5$ (e.g. -$NHSO_2$Me), cyano or halogen (e.g. bromo);

-aryl-heterocyclyl (e.g. phenyl-pyrrolidinyl, phenyl-oxazolidinyl, phenyl-imidazolidinyl, phenyl-morpholinyl, phenyl-piperidinyl) optionally substituted on the heterocyclyl group by one or more (e.g. 1, 2 or 3) substituents such as =O groups and -C_{1-6} alkyl (e.g. methyl);

-aryl-heteroaryl (e.g. phenyl-oxadiazolyl) optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) such as -C_{1-6}alkyl (e.g. methyl);

-heteroaryl-heterocyclyl (e.g. pyridinyl-pyrrolidinyl) optionally substituted on the heterocyclyl group by one or more substitutents (e.g. 1, 2 or 3) such as =O groups; or

-heterocyclyl-heteroaryl (e.g. piperidinyl-pyridinyl) optionally substituted by one or more substitutents (e.g. 1, 2 or 3) such as -C_{1-6}alkyl (e.g. methyl).

In embodiments in which R^2 represents aryl-heterocyclyl or heteroaryl-heterocyclyl and the heterocyclyl group is a nitrogen containing heterocyclyl group, the heterocyclyl group may be linked to the aryl or heteroaryl through a nitrogen atom.

In a more particular embodiment, R^2 represents:

-aryl (e.g. phenyl) optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) such as -$CONR^4R^5$ (e.g. -$CONH_2$, -CONHMe, -$CONMe_2$), -SO_2R^4 (e.g. -SO_2Me), -$NR^4SO_2R^5$ (e.g. -$NHSO_2$Me), cyano or halogen (e.g. bromo);

-aryl-heterocyclyl (e.g. -phenyl-pyrrolidin-1-yl, -phenyl-1,3-oxazolidin-3-yl, -phenyl- imidazolidin-3-yl, -phenyl-morpholin-4-yl, phenyl-piperidin-1-yl) optionally substituted on the heterocyclyl group by one or more (e.g. 1, 2 or 3) substituents such as =O groups (e.g. -phenyl-1-pyrrolidin-2-one, -phenyl-3-(1,3-oxazolidin-2-one), -phenyl-3 -imidazolidin-2-one, -phenyl-3-imidazolidin-2,4-dione) and -C_{1-6} alkyl (e.g. methyl);

-aryl-heteroaryl (e.g. -phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl) optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) such as -C_{1-6}alkyl (e.g. methyl);

-heteroaryl-heterocyclyl (e.g. 2-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-5-yl) optionally substituted on the heterocyclyl group by one or more substitutents (e.g. 1, 2 or 3) such as =O groups (e.g. 2-(N-pyrrolidin-2-one)-pyridin-5-yl); or

-heterocyclyl-heteroaryl (e.g. 1-(pyridin-3-yl)-piperidin-4-yl) optionally substituted by one or more substitutents (e.g. 1, 2 or 3) such as -C_{1-6}alkyl (e.g. methyl).

More particularly, R^2 represents:

-aryl (e.g. phenyl) optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) such as -$CONR^4R^5$ (e.g. -$CONH_2$, -CONHMe, -$CONMe_2$), -SO_2R^4 (e.g. -SO_2Me), -$NR^4SO_2R^5$ (e.g. -$NHSO_2$Me), cyano or halogen (e.g. bromo);

-aryl-heterocyclyl (e.g. -phenyl-pyrrolidin-1-yl, -phenyl-1,3-oxazolidin-3-yl, -phenyl- imidazolidin-3-yl, -phenyl-morpholin-4-yl, phenyl-piperidin-1-yl) optionally substituted on the heterocyclyl group by one or more (e.g. 1, 2 or 3) substituents such as =O groups (e.g. -phenyl-1-pyrrolidin-2-one, -phenyl-3-(1,3-oxazolidin-2-one), -phenyl-3 -imidazolidin-2-one, -phenyl-3-imidazolidin-2,4-dione) and -C_{1-6} alkyl (e.g. methyl); or

-heteroaryl-heterocyclyl (e.g. 2-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-5-yl) optionally substituted on the heterocyclyl group by one or more substitutents (e.g. 1, 2 or 3) such as =O groups (e.g. 2-(N-pyrrolidin-2-one)-pyridin-5-yl).

Most particularly, R^2 represents:

-aryl-heterocyclyl (e.g. -phenyl-pyrrolidin-1-yl, -phenyl-1,3-oxazolidin-3-yl, -phenyl- imidazolidin-3-yl, -phenyl-morpholin-4-yl, phenyl-piperidin-1-yl) optionally

substituted on the heterocyclyl group by one or more (e.g. 1, 2 or 3) substituents such as =O groups (e.g. -phenyl-1-pyrrolidin-2-one, -phenyl-3-(1,3-oxazolidin-2-one), -phenyl-3 -imidazolidin-2-one, -phenyl-3-imidazolidin-2,4-dione) and -C_{1-6} alkyl (e.g. methyl); or

-heteroaryl-heterocyclyl (e.g. 2-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-5-yl) optionally substituted on the heterocyclyl group by one or more substitutents (e.g. 1, 2 or 3) such as =O groups (e.g. 2-(N-pyrrolidin-2-one)-pyridin-5-yl).

In one aspect, the present invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:

R^1 represents –C_{1-6} alkyl, -C_{3-7} cycloalkyl or –CH_2-C_{3-7} cycloalkyl, wherein said cycloalkyl groups may be optionally substituted by C_{1-3} alkyl;

X represents a bond or -CH_2-,

R^2 represents –aryl, -aryl-heterocyclyl, -aryl-heteroaryl, -heteroaryl-heterocyclyl and -heterocyclyl-heteroaryl;

wherein said 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, C_{1-6} alkyl, haloC_{1-6} alkyl, -O-haloC_{1-6} alkyl, -O-C_{1-6} alkyl, -SO_2R^4, -$CONR^4R^5$, -NR^4COR^5, -$NR^4SO_2R^5$ or -$SO_2NR^4R^5$; and

wherein R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl.

In one embodiment of this aspect, R^1 represents unsubstituted -C_{3-7} cycloalkyl (e.g. cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl), particularly unsubstituted cyclobutyl.

In an alternative embodiment, R^1 represents –C_{1-6} alkyl (e.g. ethyl, 1-methylethyl, 2-methylpropyl), particularly 1-methylethyl or 2-methylpropyl.

In another embodiment of this aspect, R^1 represents unsubstituted –CH_2-C_{3-7} cycloalkyl, particularly cyclopropylmethyl.

In one embodiment of this aspect, the 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, C_{1-6} alkyl, -O-C_{1-6} alkyl, haloC_{1-6} alkyl, -O-haloC_{1-6} alkyl and -$CONR^4R^5$.

In one embodiment of this aspect, R^4, R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl.

In a further embodiment of this aspect, R^2 represents:

-aryl (e.g. phenyl) optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) such as -$CONR^4R^5$ (e.g. -$CONH_2$, -CONHMe, -$CONMe_2$), -SO_2R^4 (e.g. -SO_2Me), -$NR^4SO_2R^5$ (e.g. -$NHSO_2$Me), cyano or halogen (e.g. bromo);

-aryl-heterocyclyl (e.g. phenyl-pyrrolidinyl, phenyl-oxazolidinyl, phenyl-imidazolidinyl, phenyl-morpholinyl, phenyl-piperidinyl) optionally substituted on the heterocyclyl group by one or more (e.g. 1, 2 or 3) substituents such as =O groups and -C_{1-6} alkyl (e.g. methyl);

-aryl-heteroaryl (e.g. phenyl-oxadiazolyl) optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) such as -C_{1-6}alkyl (e.g. methyl);

-heteroaryl-heterocyclyl (e.g. pyridinyl-pyrrolidinyl) optionally substituted on the heterocyclyl group by one or more substitutents (e.g. 1, 2 or 3) such as =O groups; or

-heterocyclyl-heteroaryl (e.g. piperidinyl-pyridinyl) optionally substituted by one or more substitutents (e.g. 1, 2 or 3) such as -C_{1-6}alkyl (e.g. methyl).

In embodiments in which R^2 represents aryl-heterocyclyl or heteroaryl-heterocyclyl and the heterocyclyl group is a nitrogen containing heterocyclyl group, the heterocyclyl group may be linked to the aryl or heteroaryl through a nitrogen atom.

In a more particular embodiment of this aspect, R^2 represents:

-aryl (e.g. phenyl) optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) such as -$CONR^4R^5$ (e.g. -$CONH_2$, -CONHMe, -$CONMe_2$), -SO_2R^4 (e.g. -SO_2Me), -$NR^4SO_2R^5$ (e.g. -$NHSO_2$Me), cyano or halogen (e.g. bromo);

-aryl-heterocyclyl (e.g. -phenyl-pyrrolidin-1-yl, -phenyl-1,3-oxazolidin-3-yl, -phenyl- imidazolidin-3-yl, -phenyl-morpholin-4-yl, phenyl-piperidin-1-yl) optionally substituted on the heterocyclyl group by one or more (e.g. 1, 2 or 3) substituents such as =O groups (e.g. -phenyl-1-pyrrolidin-2-one, -phenyl-3-(1,3-oxazolidin-2-one), -phenyl-3 -imidazolidin-2-one, -phenyl-3-imidazolidin-2,4-dione) and -C_{1-6} alkyl (e.g. methyl);

-aryl-heteroaryl (e.g. -phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl) optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) such as -C_{1-6}alkyl (e.g. methyl);

-heteroaryl-heterocyclyl (e.g. 2-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-5-yl) optionally substituted on the heterocyclyl group by one or more substitutents (e.g. 1, 2 or 3) such as =O groups (e.g. 2-(N-pyrrolidin-2-one)-pyridin-5-yl); or

-heterocyclyl-heteroaryl (e.g. -1-(pyridin-3-yl)-piperidin-4-yl) optionally substituted by one or more substitutents (e.g. 1, 2 or 3) such as -C_{1-6}alkyl (e.g. methyl).

More particularly, R^2 represents:

-aryl (e.g. phenyl) optionally substituted by one or more substituents (e.g. 1, 2 or 3) such as -$CONR^4R^5$ (e.g. -$CONH_2$, -CONHMe, -$CONMe_2$), -SO_2R^4 (e.g. -SO_2Me), -$NR^4SO_2R^5$ (e.g. -$NHSO_2$Me), cyano or halogen (e.g. bromo);

-aryl-heterocyclyl (e.g. -phenyl-pyrrolidin-1-yl, -phenyl-1,3-oxazolidin-3-yl, -phenyl- imidazolidin-3-yl, -phenyl-morpholin-4-yl, phenyl-piperidin-1-yl) optionally substituted on the heterocyclyl group by one or more (e.g. 1, 2 or 3) substituents such as =O groups (e.g. -phenyl-1-pyrrolidin-2-one, -phenyl-3-(1,3-oxazolidin-2-one), -phenyl-3 -imidazolidin-2-one, -phenyl-3-imidazolidin-2,4-dione) and -C_{1-6} alkyl (e.g. methyl); or

-heteroaryl-heterocyclyl (e.g. 2-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-5-yl) optionally substituted on the heterocyclyl group by one or more substitutents (e.g. 1, 2 or 3) such as =O groups (e.g. 2-(N-pyrrolidin-2-one)-pyridin-5-yl).

Most particularly, R^2 represents:

-aryl-heterocyclyl (e.g. -phenyl-pyrrolidin-1-yl, -phenyl-1,3-oxazolidin-3-yl, -phenyl- imidazolidin-3-yl, -phenyl-morpholin-4-yl, phenyl-piperidin-1-yl) optionally substituted on the heterocyclyl group by one or more (e.g. 1, 2 or 3) substituents such as =O groups (e.g. -phenyl-1-pyrrolidin-2-one, -phenyl-3-(1,3-oxazolidin-2-one), -phenyl-3 -imidazolidin-2-one, -phenyl-3-imidazolidin-2,4-dione) and -C_{1-6} alkyl (e.g. methyl); or

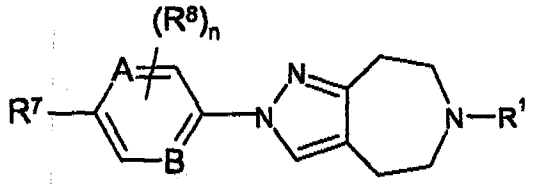
-heteroaryl-heterocyclyl (e.g. 2-(pyrrolidin-1-yl)-pyridin-5-yl) optionally substituted on the heterocyclyl group by one or more substitutents (e.g. 1, 2 or 3) such as =O groups (e.g. 2-(N-pyrrolidin-2-one)-pyridin-5-yl).

In a more particular aspect, the present invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:
R^1 represents –C_{1-6} alkyl, -C_{3-7} cycloalkyl or –CH_2-C_{3-7} cycloalkyl;
X represents a bond;
R^2 represents –aryl, -aryl-heterocyclyl, -aryl-heteroaryl, -heteroaryl-heterocyclyl and -heterocyclyl-heteroaryl;
wherein said 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, C_{1-6} alkyl, haloC_{1-6} alkyl, -O-haloC_{1-6} alkyl, -O-C_{1-6} alkyl, -SO_2R^4, -$CONR^4R^5$, -NR^4COR^5, -$NR^4SO_2R^5$ or -$SO_2NR^4R^5$; and
wherein R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen and C_{1-6} alkyl.

In another aspect, the present invention provides a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, wherein:
R^1 represents unsubstituted -C_{3-7} cycloalkyl;
X represents a bond;
R^2 represents -aryl, -aryl-aryl, -aryl-heteroaryl, -aryl-heterocyclyl, -heteroaryl, -heteroaryl-aryl, -heteroaryl-heteroaryl, -heteroaryl-heterocyclyl, -heterocyclyl, -heterocyclyl-aryl, -heterocyclyl-heteroaryl or -heterocyclyl-heterocyclyl;
wherein said 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, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, haloC_{1-6} alkyl, haloC_{1-6} alkoxy and -$CONR^4R^5$; and
wherein R^4 and R^5 are independently selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl.

In a further aspect, the present invention provides a compound of formula (Ia) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof:





(Ia)

wherein:

R^1 represents $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{3-7}$ cycloalkyl or $-CH_2-C_{3-7}$ cycloalkyl;

A and B independently represent CH or N;

R^7 represents hydrogen, hydroxy, halogen, cyano, nitro, C_{1-6} alkyl, haloC_{1-6} alkyl, -O-haloC_{1-6} alkyl, -O-C_{1-6} alkyl, $-NR^{4a}R^{5a}$, $-CONR^{4a}R^{5a}$, $-NR^{4a}COR^{5a}$, $-SO_2R^{4a}$, $-NR^{4a}SO_2R^{5a}$ or $-SO_2NR^{4a}R^{5a}$, wherein R^{4a} and R^{5a} independently represent hydrogen or C_{1-6} alkyl, or wherein $NR^{4a}R^{5a}$ may represent a nitrogen containing heterocyclyl group which may optionally be substituted by one or more (e.g. 1,2 or 3) substituents independently selected from =O and C_{1-3}alkyl;

R^8 represents hydroxy, halogen, cyano, nitro, C_{1-6} alkyl, haloC_{1-6} alkyl or -O-haloC_{1-6} alkyl, -O-C_{1-6} alkyl; and

n represents 0 or 1.

In one embodiment, R^1 represents $-C_{3-7}$ cycloalkyl (e.g. cyclobutyl, cyclopentyl or cyclohexyl), particularly unsubstituted cyclobutyl.

In an alternative embodiment, R^1 represents $-C_{1-6}$ alkyl (e.g. ethyl, 1-methylethyl, 2-methylpropyl), particularly 1-methylethyl or 2-methylpropyl. More particularly, R^1 represents 1-methylethyl.

In an alternative embodiment, R^1 represents $-CH_2-C_{3-7}$ cycloalkyl, particularly cyclopropylmethyl.

In one embodiment, A represent N and B represents CH. In another embodiment, A and B both represent CH.

In one embodiment, R^7 represents hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} alkyl, haloC_{1-6} alkyl, -O-haloC_{1-6} alkyl, -O-C_{1-6} alkyl, $-NR^{4a}R^{5a}$, $-CONR^{4a}R^{5a}$, $-SO_2R^{4a}$ or $-NR^{4a}SO_2R^{5a}$ wherein R^{4a} and R^{5a} independently represent hydrogen or C_{1-6} alkyl or wherein $NR^{4a}R^{5a}$ represents a nitrogen containing heterocyclyl group which may optionally be substituted by one or more (e.g. 1,2 or 3) substituents independently selected from =O and C_{1-3}alkyl.

In a more particular embodiment, R^7 represents $-NR^{4a}R^{5a}$ or $-CONR^{4a}R^{5a}$ wherein R^{4a} and R^{5a} independently represent hydrogen or C_{1-6} alkyl or wherein $NR^{4a}R^{5a}$ represents a nitrogen containing heterocyclyl group which may optionally be substituted by one or more (e.g. 1,2 or 3) substituents independently selected from =O and C_{1-3}alkyl.

In a more particular embodiment, R^{4a} and R^{5a} independently represent hydrogen or C_{1-3} alkyl.

In another particular embodiment, $NR^{4a}R^{5a}$ represents a nitrogen containing heterocyclyl group which may optionally be substituted by one or more (e.g. 1,2 or 3) substituents independently selected from =O and C_{1-3}alkyl.

Even more particularly, R^7 represents a nitrogen-containing heterocyclyl group (i.e. $NR^{4a}R^{5a}$), for example, a pyrrolidinyl, imidazolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, morpholinyl group optionally substituted by one or more (e.g. 1,2 or 3) substituents independently selected from =O and C_{1-3}alkyl.

Most particularly, R^7 represents pyrrolidinyl, imidazolidinyl or oxazolidinyl optionally substituted by one or more (e.g. 1,2 or 3) substituents independently selected from =O and C_{1-3}alkyl (e.g. -N-pyrrolidin-2-one, -N-oxazolidin-2-one or 3-methyl-imidazolidin-2-one).

In one embodiment, n is 0.

Compounds according to the invention include examples E1-E46 as shown below, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

More particularly, compounds according to the invention include:
1-[5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)-2-pyridinyl]-2-pyrrolidinone;
1-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone;
1-{4-[6-(1-Methylethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]phenyl}-2-pyrrolidinone;
1-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-3-methyl-2-imidazolidinone; or
3-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one;
or a pharmaceutically acceptable salt of solvate 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 may be isolated by crystallisation and filtration. 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.

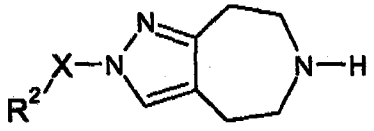
Free base compounds may be converted into the corresponding hydrochloride salts by treatment in methanol or dichloromethane with a solution of hydrogen chloride in diethyl ether followed by evaporation of solvents.

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. The different stereoisomeric forms may be separated one from the other by methods known in the art (e.g. separation by chiral HPLC), or any given isomer may be obtained by stereospecific or asymmetric synthesis. The invention also extends to any tautomeric forms and mixtures thereof.

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

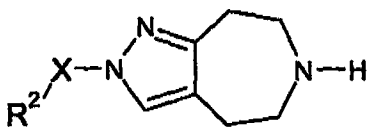
(a) reacting a compound of formula (II)



(II)

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

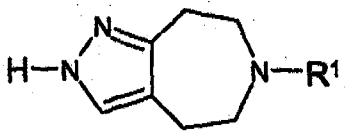
(b) reacting a compound of formula (II)



(II)

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

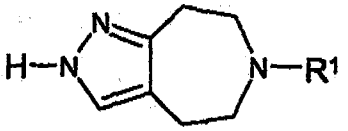
(c) reacting a compound of formula (VI)



(VI)

wherein R^1 is as defined above, with a compound of formula R^2-X-$B(OH)_2$ wherein R^2 is aryl, aryl-aryl, aryl-heteroaryl, aryl-heterocyclyl, heteroaryl, heteroaryl-aryl, heteroaryl-heteroaryl or heteroaryl-heterocyclyl and X is a bond; or

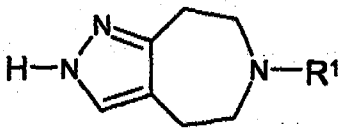
(d) reacting a compound of formula (VI)



(VI)

wherein R^1 is as defined above, with a compound of formula R^2-X-L^1 wherein R^2 is as defined above, wherein X is a bond, and wherein L^1 is a suitable leaving group such as a halogen (e.g. bromine); or

(e) reacting a compound of formula (VI)



(VI)

wherein R^1 is as defined above, with a compound of formula R^2-X-L^1 wherein R^2 is as defined above, wherein X is $-CH_2-$, and wherein L^1 is a suitable leaving group such as a halogen (e.g. bromine); or

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

(g) interconversion from one compound of formula (I) to another.

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.

Process (b) takes place in a suitable solvent such as ethanol optionally in the presence of a base such as potassium carbonate, at a suitable temperature, such as reflux.

Process (c) typically comprises the use of a copper salt, such as copper (II) acetate in a suitable solvent, such as dichloromethane, at a suitable temperature, for example room temperature, optionally in the presence of molecular sieves and optionally in the presence of a base, for example, pyridine.

When R^2 is an aryl, aryl-aryl, aryl-heteroaryl, aryl-heterocyclyl, heteroaryl, heteroaryl-aryl, heteroaryl-heteroaryl or heteroaryl-heterocyclyl group, process (d) typically comprises the use of a suitable catalyst system, for example, copper (I) iodide with a diamine ligand such as *trans*-1,2-diaminocyclohexane, in the presence of a suitable base, for example, potassium phosphate, in a suitable solvent, for example, dioxan at a suitable temperature, for example, heating at reflux. When R^2 is a heterocyclyl, heterocyclyl-aryl. heterocyclyl-heteroaryl or heterocyclyl-heterocyclyl group, process (d) typically comprises the use of a base, such as, sodium hydride, in a suitable solvent, such as dimethylformamide, at a suitable temperature, for example, heating at 60-70°C.

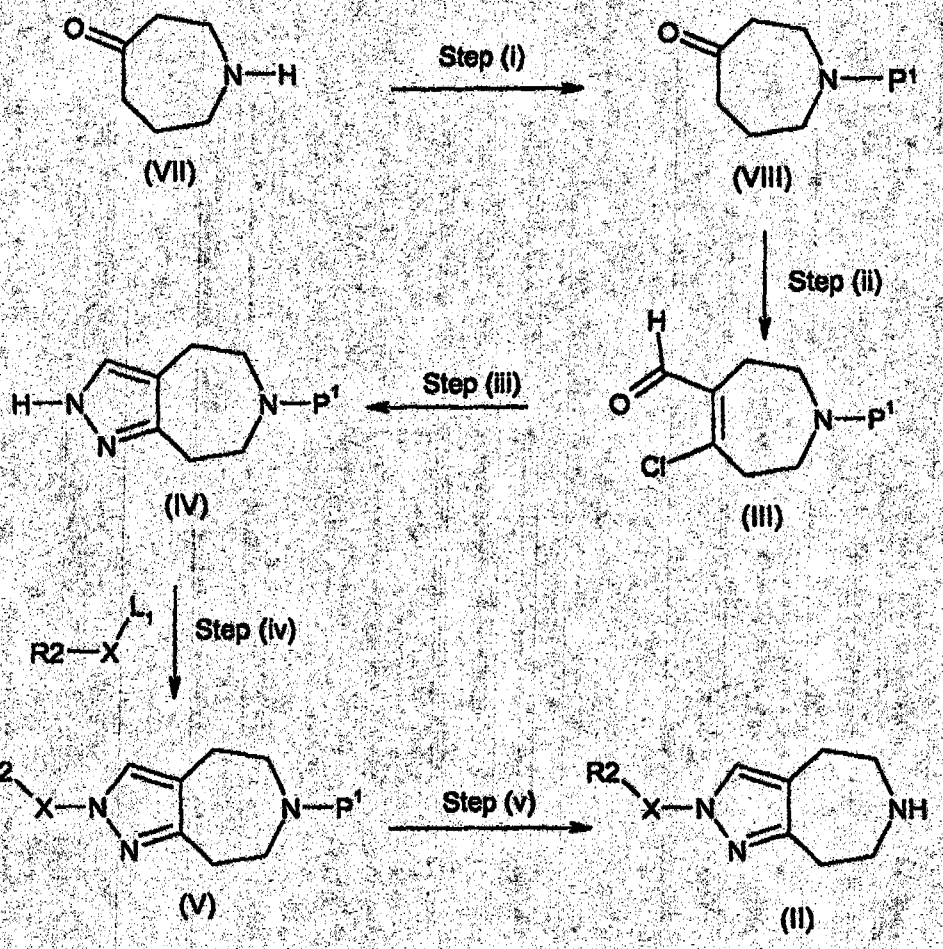
Process (e) typically comprises the use of a base, such as, sodium hydride, in a suitable solvent, such as dimethylformamide, at a suitable temperature, for example, heating at 60-70°C.

In process (f), 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 (g) may be performed using conventional interconversion procedures such as epimerisation, oxidation, reduction, alkylation, nucleophilic or electrophilic aromatic substitution, ester and nitrile hydrolysis, 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.

Compounds of formula (II) where R^2 is an aryl, aryl-aryl, aryl-heteroaryl, aryl-heterocyclyl, heteroaryl, heteroaryl-aryl, heteroaryl-heteroaryl or heteroaryl-heterocyclyl group and X is a bond may be prepared in accordance with the following scheme:



wherein P^1 represents a suitable protecting group such as benzyl, X represents a bond and L_1 represents a suitable leaving group, for example, bromine.

When P^1 represents benzyl, step (i) comprises reacting a compound of formula (VII) with benzaldehyde. The reaction typically comprises the use of reductive conditions (such as treatment with a borohydride e.g. sodium triacetoxyborohydride), optionally in the presence of a base (e.g. triethylamine) in a suitable solvent such as dichloromethane at a suitable temperature such as between 0°C and room temperature.

Step (ii) typically takes place in the presence of phosphorous oxychloride and dimethylformamide at a suitable temperature such as between 0°C and room temperature.

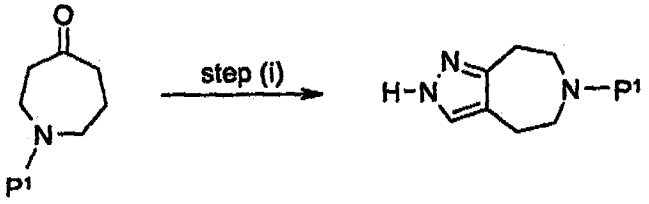
Step (iii) typically comprises a cyclisation reaction with hydrazine (e.g. hydrazine hydrate), in a suitable solvent, such as ethanol, at a suitable temperature, for example reflux, with the optional addition of a catalytic amount of acid, such as aqueous hydrochloric acid.

It will be appreciated that prior to the cyclisation reaction, the compound of formula (III) may be reacted to with hydroxylamine hydrochloride in a suitable solvent such as ethanol, and a suitable temperature such as room temperature to form the corresponding oxime.

Step (iv) typically comprises the use of a suitable catalyst system, for example, copper (I) iodide with a diamine ligand such as *trans*-1,2-diaminocyclohexane, in the presence of a suitable base, for example, potassium phosphate, in a suitable solvent, for example, dioxan at a suitable temperature, for example, heating at reflux as described in process (d).

Step (v) is a deprotection reaction. When P^1 represents benzyl, step (v) may be performed using a suitable catalyst, for example, palladium on charcoal, in a suitable solvent such as ethanol, under a pressure of hydrogen, for example, one atmosphere of hydrogen.

When P^1 represents 1,1-dimethylethyl carboxylate, compounds of formula (IV) may alternatively be prepared in accordance with the following scheme:



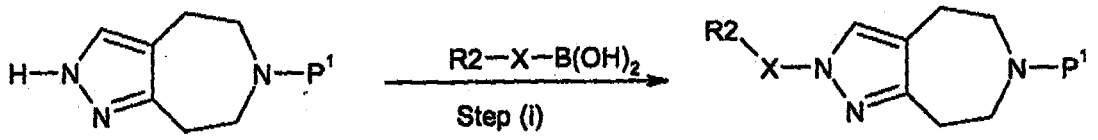
(X) (IV)

Step (i) typically comprises reaction with lithium diisopropylamide and ethyl formate in a suitable solvent such as tetrahydrofuran, at a suitable temperature such as room temperature, followed by a cyclisation reaction with hydrazine (e.g. hydrazine hydrate) optionally in the presence of acid, in a suitable solvent, such as ethanol, at a suitable temperature, for example reflux.

Compounds of formula (II) may be prepared from compounds of formula (IV) prepared using this protecting group. However, as will be apparent to the skilled reader, when P^1

represents 1,1-dimethylethyl carboxylate, the deprotection reaction may be performed by treatment with trifluoroacetic acid in dichloromethane or 4M HCl in dioxan, at a suitable temperature such as room temperature.

Compounds of formula (V) where R^2 is an aryl, aryl-aryl, aryl-heteroaryl, aryl-heterocyclyl, heteroaryl, heteroaryl-aryl, heteroaryl-heteroaryl or heteroaryl-heterocyclyl group and X is a bond may alternatively be prepared in accordance with the following scheme:



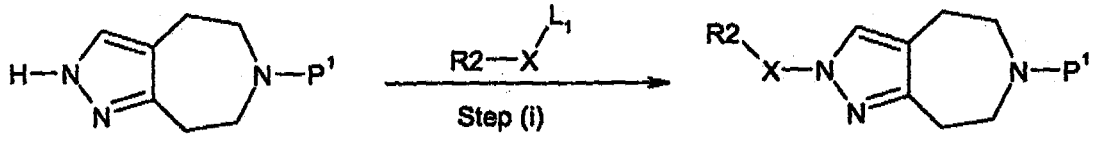
(IV) (V)

wherein P^1 represents a suitable protecting group such as benzyl and the R_2-X-$B(OH)_2$ group, is an aryl or heteroaryl boronic acid (i.e. X is a bond).

Step (i) typically comprises the use of a copper salt, such as copper (II) acetate in a suitable solvent, such as dichloromethane, at a suitable temperature, for example room temperature, optionally in the presence of molecular sieves and optionally in the presence of a base, for example pyridine, in the manner described above for process (c).

Compounds of formula (II) wherein R^2 is a heterocyclyl, heterocyclyl-aryl. heterocyclyl-heteroaryl or heterocyclyl-heterocyclyl group and X is a bond may be prepared as described above, using compounds of formula (V) where R^2 is a heterocyclyl, heterocyclyl-aryl, heterocyclyl-heteroaryl or heterocyclyl-heterocyclyl group and X is a - bond.

Compounds of formula (V) where R^2 is a heterocyclyl, heterocyclyl-aryl, heterocyclyl-heteroaryl or heterocyclyl-heterocyclyl and X is a bond may be prepared in accordance with the following scheme:



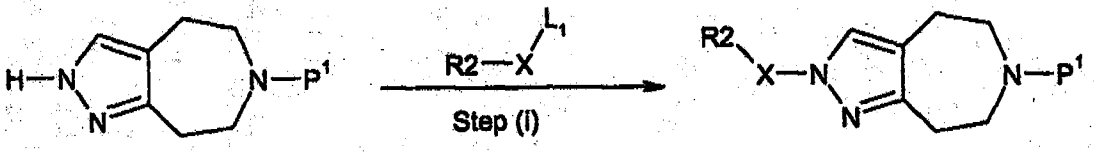
(IV) (V)

wherein P^1 represents a suitable protecting group such as benzyl, X represents a bond and L_1 represents a leaving group such as bromine.

Step (i) typically comprises the use of a base, such as, sodium hydride, in a suitable solvent, such as dimethylformamide, at a suitable temperature, for example, heating at 60-70°C as described in process (d).

Compounds of formula (II) wherein R^2 is an aryl, aryl-aryl, aryl-heteroaryl, aryl-heterocyclyl, heteroaryl, heteroaryl-aryl, heteroaryl-heteroaryl or heteroaryl-heterocyclyl group and X is $-CH_2-$ may be prepared as described above, using compounds of formula (V) where R^2 is an -aryl, -aryl-aryl, -aryl-heteroaryl, -aryl-heterocyclyl, -heteroaryl, -heteroaryl-aryl, -heteroaryl-heteroaryl, -heteroaryl-heterocyclyl, -heterocyclyl, -heterocyclyl-aryl, -heterocyclyl-heteroaryl or -heterocyclyl-heterocyclyl group and X is a $-CH_2-$ group.

Compounds of formula (V) where R^2 is an -aryl, -aryl-aryl, -aryl-heteroaryl, -aryl-heterocyclyl, -heteroaryl, -heteroaryl-aryl, -heteroaryl-heteroaryl, -heteroaryl-heterocyclyl, -heterocyclyl, -heterocyclyl-aryl, -heterocyclyl-heteroaryl or -heterocyclyl-heterocyclyl group and X is a $-CH_2-$ group may be prepared in accordance with the following scheme:

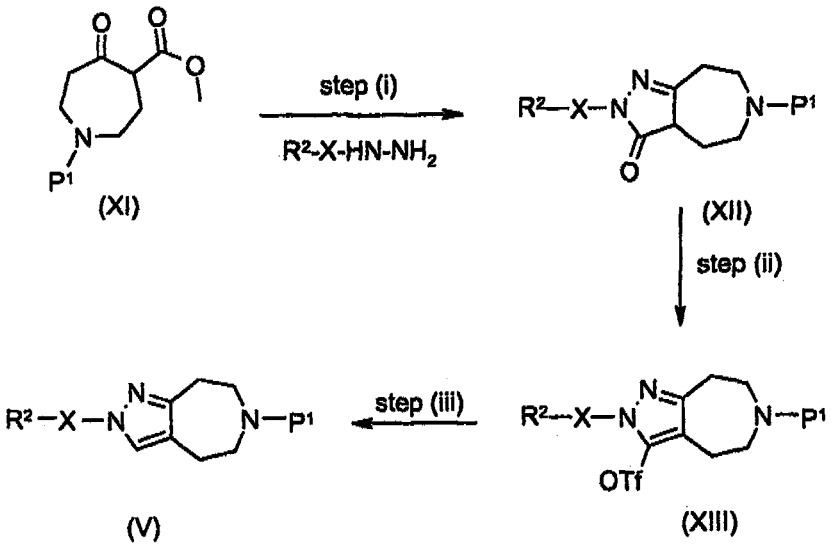


(IV) (V)

wherein P^1 represents a suitable protecting group such as benzyl, X represents $-CH_2-$ and L_1 represents a leaving group such as bromine.

Step (i) typically comprises the use of a base, such as, sodium hydride, in a suitable solvent, such as dimethylformamide, at a suitable temperature, for example, heating at 60-70°C as described in process (e).

Compounds of formula (V) wherein R^2 and X are as defined above, may alternatively be prepared in accordance with the following scheme:



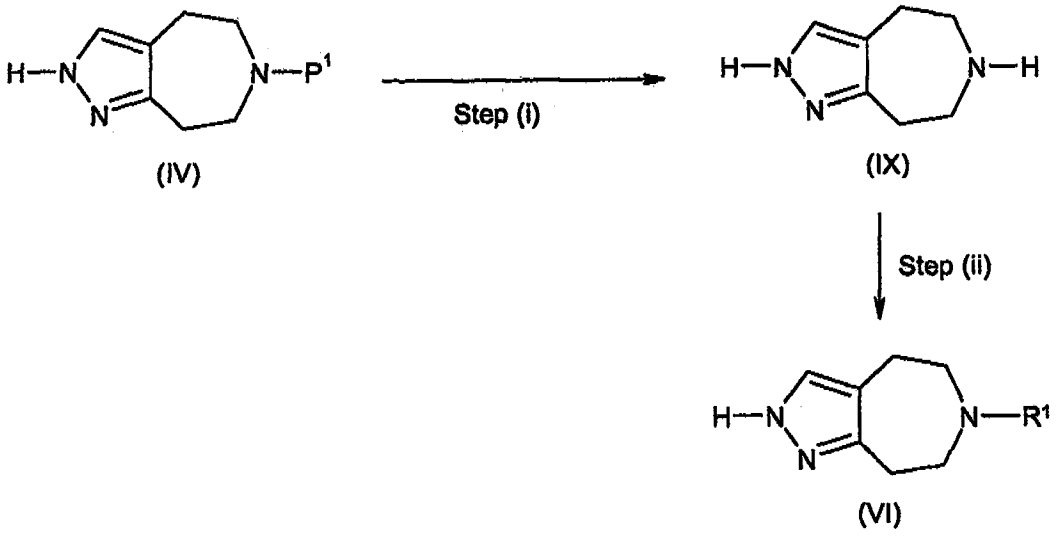
wherein P^1 represents a suitable protecting group such as 1,1-dimethylethyl carboxylate, wherein R^2 and X are as defined above and wherein -OTf represents a triflate group.

Where R^2-X-HN-NH_2 is a hydrochloride salt, step (i) typically comprises the use of a base such as triethylamine in a suitable solvent such as tert-butanol, and a suitable temperature, such as reflux.

Step (ii) comprises reaction with diisopropylethylamine and 1,1,1-trifluoro-*N*-phenyl-*N*-[(trifluoromethyl)sulfonyl]methanesulfonamide in a suitable solvent, such as dichloromethane, at a suitable temperature such as reflux.

Step (iii) comprises treatment with a base (e,g, triethylamine) in the presence of a suitable catalyst, such as palladium on carbon in a suitable solvent such as a mixture of ethyl acetate and methanol at a suitable temperature such as room temperature under a pressure of hydrogen, for example, one atmosphere of hydrogen.

Compounds of formula (VI) may be prepared in accordance with the following scheme wherein P^1 represents a suitable protecting group such as benzyl:



(IV) (IX) (VI)

Step (i) is a deprotection reaction. When P^1 is benzyl, step (i) may be performed using a suitable catalyst, for example, palladium on charcoal, in a suitable solvent such as ethanol, under a pressure of hydrogen, for example, one atmosphere of hydrogen.

Step (ii) may be carried out as described above for process (a).

The compounds of formula (VII) and (XI) may be prepared as described in Synthetic Communications (1992), 22(9): 1249-58. Compounds of formula (III) may be prepared according to DE 3105858.

Compounds of formula (X), $R^{1'}$=O, R^1-L^2, R^2-X-$B(OH)_2$ (wherein X represents a bond), R^2-X-L^1 (wherein X represents a bond or -CH_2-) and R^2-X-HN-NH_2 (wherein X and R^2 are as defined above) are either commercially available or may be prepared from commercially available compounds using standard methodology.

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 salt 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 thereof.

In another aspect, the invention provides the use of a compound of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt 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 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 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.

30

30

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. In one aspect, a suitable unit dose would be 0.1-50 mg. 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.

Description 1

1-(Phenylmethyl)hexahydro-4*H*-azepin-4-one hydrochloride (D1)

Method A

Hexahydro-4*H*-azepin-4-one hydrochloride (10g, 66.9mmol); (may be prepared as described in Synthetic Communications (1992), 22(9), 1249-58) was suspended in dichloromethane (100ml) and triethylamine (9.31ml, 66.9mmol) added, followed by benzaldehyde (68ml, 0.669mol). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes under argon, then cooled in ice whilst sodium triacetoxyborohydride (17g, 80mmol) was added portionwise. The mixture was stirred and allowed to reach room temperature, then stirred for 2 hours. 2M sodium hydroxide solution (80ml) was added, the layers separated and the aqueous layer extracted with dichloromethane (x2). The combined organic extracts were evaporated to half volume, then extracted with 2M hydrochloric acid (2x100ml). The aqueous layer was made basic with 50% sodium hydroxide solution and extracted with dichloromethane (x2). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and evaporated to afford the title compound (D1). ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ 1.99-2.02 (1H, m), 2.14-2.24 (1H, m), 2.51-2.53 (1H, m) 2.58-2.70 (2H, m) 3.05-3.13 (1H, s) 3.18-3.37 (2H, m), 3.48-3.51 (2H, m), 4.37 (2H, d) 7.46-7.47 (3H, m) 7.65-7.67 (2H, m) 11.35 (1H, bs).

Method B

A suspension of hexahydro-4*H*-azepin-4-one hydrochloride (5g, 33.4mmol) (may be prepared as described in Synthetic Communications (1992), 22(9), 1249-58) in dichloromethane (50ml) was treated with benzaldehyde (34ml, 33.4mmol) and

triethylamine (4.66ml, 33.4mmol) and allowed to stir at room temperature for approximately 10 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (10.6g, 50.1mmol) was added and the mixture stirred at room temperature for 4 hours. After this time the reaction was quenched with 2M NaOH solution (~50ml) and extracted with dichloromethane (2x200ml), washed with brine, dried over magnesium sulphate, evaporated and purified by column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (0-4%). The HCl salt was formed using 1.1 equivalents of 1 M HCl in diethyl ether affording the title compound (D1). MS (ES+) m/e 204 $[M+H]^+$.

Description 2

1-(Phenylmethyl)hexahydro-4*H*-azepin-4-one (D2)

Hexahydro-4*H*-azepin-4-one hydrochloride (10g, 66.9mmol); (may be prepared as described in Synthetic Communications (1992), 22(9), 1249-58) was suspended in dichloromethane (100ml) and triethylamine (9.31ml, 66.9mmol) added, followed by benzaldehyde (68ml, 0.669mol). The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes under argon, then cooled in ice whilst sodium triacetoxyborohydride (17g, 80mmol) was added portionwise. The mixture was stirred and allowed to reach room temperature, then stirred for 2 hours. 2M sodium hydroxide solution (80ml) was added, the layers separated and the aqueous layer extracted with dichloromethane (x2). The combined organic extracts were evaporated to half volume, then extracted with 2M hydrochloric acid (2x100ml). The aqueous layer was made basic with 50% sodium hydroxide solution and extracted with dichloromethane (x2). The combined organic extracts were dried over magnesium sulphate and evaporated to afford the title compound (D2). ^{1}H NMR ($CDCl_3$) δ 1.82-1.88 (2H, m), 2.52-2.55 (2H, m), 2.59-2.62 (2H, m) 2.71-2.76 (4H, m) 3.65 (1H, s) 7.23-7.33 (5H, m).

Description 3

5-Chloro-1-(phenylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-azepine-4-carbaldehyde (D3)

Method A

Dimethylformamide (6.4ml, 83.5mmol) was added to dichloromethane (90ml) under argon and cooled to 0°C. Phosphorus oxychloride (6.24ml, 67.05mmol) was added dropwise and the mixture stirred at 0°C for 2 hours. 1-(Phenylmethyl) hexahydro-4*H*-azepin-4-one hydrochloride (may be prepared as described in Description 1) (10g, 41.72mmol) was added portionwise to the above mixture at 0°C over 10 minutes. The mixture was stirred at 0°C for 45 minutes then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction was poured portionwise into sodium acetate (100g) in water (800ml). The resulting mixture was adjusted to pH10 with 2M sodium hydroxide solution then separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (x2) and the combined organic extracts washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated to give the title compound which may be used without further purification (D3). MS (ES+) m/e 250, 252 $[M+H]^+$

Method B

Dimethylformamide (10.11ml, 132mmol) was added to dichloromethane (140ml) under argon and cooled to 0°C. Phosphorus oxychloride (9.87ml, 106mmol) was added dropwise and the mixture stirred at 0°C for 2 hours. 1-(Phenylmethyl) hexahydro-4*H*-azepin-4-one (may be prepared as described in Description 2) (13.4g, 65.95mmol) was dissolved in dichloromethane (40ml) and added dropwise over 10 minutes to the above mixture at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 45 minutes then allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction was poured portionwise into sodium acetate (130g) in water (1l). The resulting mixture was adjusted to pH10 with 2M sodium hydroxide solution then separated. The aqueous layer was extracted with dichloromethane (x2) and the combined organic extracts washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated to give the title compound which may be used without further purification (D3). MS (ES+) m/e 250, 252 $[M+H]^+$

Method C

To a solution of dimethylformamide (385 µL, 5mmol) in anhydrous dichloromethane (6 ml) in an ice bath was added very slowly phosphorus oxychloride (374 µl, 4 mmol). The resulting mixture was allowed to stir in an ice bath for 3 hours. After this time, 1-(phenylmethyl)hexahydro-4H-azepin-4-one hydrochloride (may be prepared as described in Description 1)(600 mg, 2.5 mmol) was added portion wise and then the reaction mixture was allowed to stir at room temperature overnight. The next day, the mixture was slowly added to a vigorously stirred mixture of sodium acetate (6g, 73.2 mol) in ice –water (60 ml). The resulting mixture was adjusted to pH 10 by using 2M NaOH and extracted with dichloromethane (3x60 ml).The organic layer was combined and washed with $NaHCO_3$ and brine, dried over $MgSO_4$ and evaporated. The resulting crude mixture of the title compound may be used without further purification (D3); MS (ES+) m/e 250 [M+H]+.

Description 4

5-Chloro-1-(phenylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-azepine-4-carbaldehyde oxime (D4)

A solution of 5-chloro-1-(phenylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepine-4-carbaldehyde (may be prepared as described in Description 3) (11.6g, 46.5mmol) in ethanol (100ml) was stirred with hydroxylamine hydrochloride (3.23g, 46.5mmol) at room temperature for 72 hours. The ethanol was removed by evaporation and the residue partitioned between ethyl acetate and a saturated solution of sodium bicarbonate. The ethyl acetate was washed with water & brine, then dried and evaporated to afford the title compound (D4); MS (ES+) m/e 265 & 267 $[M+H]^+$.

Description 5

6-(Phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (D5)

Method A

To a solution of 5-chloro-1-(phenylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-azepine-4-carbaldehyde (may be prepared as described in Description 3) (10.4g, 41.8mmol) in ethanol (30ml) was added a catalytic amount of 2M hydrochloric acid (5 drops), followed

by hydrazine hydrate (2.43ml, 50.2mmol). The resulting mixture was heated at reflux for 48 hours and concentrated *in vacuo*. The resulting crude mixture was diluted with water, basified using a saturated solution of sodium bicarbonate and extracted into ethyl acetate. The extracts were combined, washed with brine, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The product was purified by chromatography on silica, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (2-4%) to afford the title compound (D5). MS (ES+) m/e 228 $[M+H]^+$.

Method B

5-Chloro-1-(phenylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-azepine-4-carbaldehyde (may be prepared as described in Description 3) (assumed 41.72mmol), hydrazine hydrate (2.23ml, 45.89mmol) and 2M hydrochloric acid (5 drops) were stirred in ethanol (100ml) and heated to reflux for 76 hours. The solvent was evaporated and the residue partitioned between ethyl acetate and water and made basic by addition of sodium bicarbonate. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers washed with brine, dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue was purified by flash chromatography, eluting with 2-4% 2M ammonia in methanol/dichloromethane to give the title compound (D5). MS (ES+) m/e 228 $[M+H]^+$

Method C

To a suspension of 5-chloro-1-(phenylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-azepine-4-carbaldehyde oxime (may be prepared as described in Description 4) (400mg, 1.51mmol) in ethanol (8ml) and hydrochloric acid (4 drops) was added hydrazine hydrate (8ml). The resulting suspension was heated at reflux over the weekend. The mixture was allowed to cool to room temperature and treated with excess acetone. Extracted with 2x100ml of ethyl acetate. The aqueous was basified using sodium bicarbonate solution and re-extracted with ethyl acetate. The combined extracts were dried, evaporated, and dissolved in dichloromethane and applied to two 10g SCX cartridges, eluting with methanol then a 2M solution of ammonia in methanol. The basic fractions were combined, evaporated and purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (0-5%) to afford the product (D5); MS (ES+) m/e 228 $[M+H]^+$.

Method D

To a suspension of 5-chloro-1-(phenylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1*H*-azepine-4-carbaldehyde oxime (may be prepared as described in Description 4) (200mg, 0.76mmol) in ethanol (2ml) and hydrochloric acid (1 drop) was added hydrazine hydrate (2ml). The resulting suspension was heated to reflux for 15 minutes and then overnight. A further 2 ml of hydrazine hydrate was added and refluxing continued for 1 hour. The reaction mixture was allowed to cool, quenched with acetone, washed with water and re-extracted with ethyl acetate (3x50ml). The combined extracts were dried over magnesium sulphate and purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (0-3%) to afford the product (D5); ^{1}H-NMR (MeOD) δ 2.68-2.70 (2H, m), 2.78 (4H, m), 2.84-2.87 (2H, m), 3.80 (2H,s), 7.23-7.27 (2H, m), 7.31-7.34 (2H, m), 7.38-7.40 (2H, m).

Method E

A solution of 5-chloro-1-(phenylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepine-4-carbaldehyde (may be prepared as described in Description 3) (10.41g, 41.8mmol) in ethanol (30ml) and hydrochloric acid (5 drops) was treated with hydrazine hydrate (2.43ml, 50.2mmol) and heated at reflux overnight. The reaction mixture was evaporated to give a viscous oil which was redissolved in ethanol (30ml) and heated at reflux for 27 hours in total. After cooling to room temperature the mixture was evaporated, dissolved in water and ethyl acetate, basified using sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate (3x150ml). The combined extracts were washed with brine, dried over magnesium sulphate, evaporated and purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (2-4%) to afford the product (D5); MS (ES+) m/e 228 $[M+H]^+$.

Method F

A solution of 5-chloro-1-(phenylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepine-4-carbaldehyde (may be prepared as described in Description 3) (1.73g, 6.95mmol) in ethanol (10ml) was treated with hydrazine hydrate (0.37ml, 7.64mmol) and heated at reflux for 18 hours and then a further 2 days. After cooling to room temperature the mixture was filtered and the filtrate evaporated and dissolved in water. The pH was adjusted to 8 using sodium bicarbonate, followed by extraction with ethyl acetate. The combined extracts were dried over magnesium sulphate, evaporated and purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (2-4%) to afford the product (D5); MS (ES+) m/e 228 $[M+H]^+$.

Method G

To a solution of 5-chloro-1-(phenylmethyl)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-azepine-4-carbaldehyde (maybe prepared as described in Description 3) (500mg, 0.2 mmol) in ethanol (5ml) and 2M HCl (3 drops) was slowly added hydrazine hydrate (106 µl, 2.2 mmol). The resulting mixture was refluxed under argon, overnight. The next day, the mixture was evaporated to dryness, dissolved in 40 ml of water, adjusted to pH 8 using sodium bicarbonate and extracted with 3x50 mL of ethyl acetate. The organic layers were combined then washed with brine and dried over $MgSO_4$ and evaporated. The resulting crude was purified using silica gel chromatography to afford the title product (D5); MS (ES+) m/e 228 $[M+H]^+$ and 7-(phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-c]azepine as a (85:15) mixture.

Description 6

2,4,5,6,7,8-Hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine hydrochloride (D6)

6-(Phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 5) (5.52g, 24.29mmol) was dissolved in ethanol (70ml) under argon and 2M hydrochloric acid (12.2ml, 24.4mmol) added, followed by 50% wet 10% palladium on carbon catalyst (1g). The mixture was stirred under an atmosphere of hydrogen for 18 hours. The catalyst was filtered and the filtrate evaporated to give the title compound (D6). MS (ES+) m/e $[M+H]^+$

Description 7

2,4,5,6,7,8-Hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (D7)

Method A

6-(Phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 5) (390mg, 1.72mmol) was dissolved in ethanol (8ml), treated with palladium (100mg, 10% on charcoal paste) and the reaction mixture was stirred at room temperature under hydrogen (atmospheric pressure) for 18 hours. The mixture was filtered through celite and the filtrate evaporated under reduced pressure to afford the title compound (D7). MS (ES+) m/e 138 $[M+H]^+$.

Method B

6-(Phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 5) (2.8g, 12.3mmol) was dissolved in ethanol, treated with palladium on carbon (10% paste) (718mg, 1.23mmol) and hydrogenated at atmospheric pressure and room temperature for 42 hours. The mixture was filtered through celite and evaporated under reduced pressure to afford the product (D7); MS (ES+) m/e 138 $[M+H]^+$.

Method C

1,1-Dimethylethyl 4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 9) (1.4g, 5.9mmol) in dichloromethane (2ml) was treated with trifluoroacetic acid (2ml). After 1 hour the mixture was reduced, dissolved in methanol and applied to a SCX ion exchange cartridge and washed with methanol and then 2M solution of ammonia in methanol. The ammonia containing fractions were then combined and reduced and the resulting residue was chromatographed on silica gel eluting with a 1:99 rising to 20:80 mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane to furnish the title compound (D7); (MS (ES+): $[M+H]^+$ at *m/z* 138.12

Description 8

1,1-Dimethylethyl 4-formyl-5-oxohexahydro-1*H*-azepine-1-carboxylate (D8)

1,1-Dimethylethyl 4-oxohexahydro-1*H*-azepine-1-carboxylate (commercially available from e.g. Magic Chemicals) (2.0g, 9.4mmol) in tetrahydrofuran at -78°C was treated with a 2M solution of lithium diisopropylamide (4.7ml, 9.4mmol) in tetrahydrofuran. After 20 minutes neat ethyl formate (0.7g, 9.4mmol) was added and the reaction mixture was allowed to warm to room temperature. After 2 hours the reaction was quenched, poured into water and extracted several times with ethyl acetate. The combined organic layers were then dried and reduced *in vacuo* to furnish the title compound which may be used without further purification (D8).

Description 9

1,1-Dimethylethyl 4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D9)

Method A

2,4,5,6,7,8-Hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine hydrochloride (may be prepared as described in Description 6) (4.1g, 23.58mmol) was suspended in 1:1 tetrahydrofuran and

dimethylformamide (100ml) and cooled to 0 °C. Triethylamine (6.6ml, 47.16ml) was added, followed by di-*tert*-butyl dicarbonate (5.14g, 23.58mmol). The mixture was stirred and allowed to warm to room temperature over 2 hours, then evaporated. The residue was dissolved in diethyl ether and washed with water (x3). The organic layer was dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue was purified by flash chromatography, eluting with 2-4% 2M ammonia in methanol/dichloromethane to give the title compound (D9). MS (ES+) m/e 182 $[M-^tBu]^+$

Method B

2,4,5,6,7,8-Hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 7) (250mg, 1.82mmol) was suspended in tetrahydrofuran (5ml), treated with triethylamine (0.25ml, 1.82mmol) and bis(1,1-dimethylethyl) dicarbonate (397mg, 1.82mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature under argon for 2 hours. The solvent was removed under reduced pressure and the product purified by chromatography on silica, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (2-5%) to afford the title compound (D9). MS (ES+) m/e 182 $[M-^tBu]^+$.

Method C

A solution of 2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 7) (800mg, 5.84mmol) in tetrahydrofuran (10ml) was treated with triethylamine (815µl, 5.84mmol) and bis(1,1-dimethylethyl) dicarbonate (1.27g, 5.84mmol), then stirred at room temperature for 2 hours under argon. After the solvent was evaporated in vacuo, the residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (0-10%), to afford the title compound (D9). MS (ES+) m/e 238 $[M+H]^+$.

Method D

1,1-Dimethylethyl 4-formyl-5-oxohexahydro-1*H*-azepine-1-carboxylate (may be prepared as described in Description 8) (crude material, approximately 9.4mmol) in ethanol (20ml) was treated with hydrazine hydrate (1.4g, 30mmol). The mixture was heated at reflux for 2 hours before being cooled to room temperature and reduced *in vacuo*. The crude product was then purified on silica gel eluting with a ethyl acetate to furnish the title compound (D9); (MS (ES+): $[M+H]^+$ at *m/z* 238.18

Description 10

1,1-Dimethylethyl 2-(4-cyanophenyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D10)

1,1-Dimethylethyl 4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 9) (1.80g, 7.58mmol), 4-cyanophenyl boronic acid (2.23g, 15.16mmol; commercially available from e.g. Aldrich), copper(II) acetate (4.15g, 22.76mmol), pyridine (1.21ml, 15.16mmol) and powdered 4Å molecular sieves (5.33g) were stirred in dichloromethane (80ml) at room temperature in air for 40 hours. The mixture was filtered through a pad of Kieselguhr and the filtrate evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate and the solution washed with 5% sodium bicarbonate solution (x3), dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue was purified

by flash chromatography eluting with 10 - 40% ethyl acetate in n-pentane to give the title compound (D10). MS (ES+) m/e 339 $[M+H]^+$

Description 11

4-(5,6,7,8-Tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzonitrile (D11)

1,1-Dimethylethyl 2-(4-cyanophenyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 10) (150mg, 0.443mmol) was dissolved in 1,4-dioxan (1ml) and 4M hydrogen chloride in 1,4-dioxan (3ml) added. The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. Methanol was added and the mixture purified on 10g SCX column, eluting initially with methanol, than with 2M ammonia in methanol. Evaporation of the basic fractions gave the title compound (D11). MS (ES+) m/e 239 $[M+H]^+$

Description 12

1,1-Dimethylethyl 2-(4-bromophenyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D12)

Method A

1,1-Dimethylethyl 4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 9) (964mg, 4.06mmol), 4-bromophenyl boronic acid (1.64g, 8.12mmol; commercially available from e.g. Aldrich), copper(II) acetate (2.22g, 12.18mmol), pyridine (0.646ml, 8.12mmol) and powdered 4Å molecular sieves (2.85g) were stirred in dichloromethane (40ml) at room temperature in air for 64 hours. The mixture was filtered through a pad of Kieselguhr and the filtrate evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate and the solution washed with 5% sodium bicarbonate solution (x2), dried over magnesium sulphate and evaporated. The residue was purified by flash chromatography eluting with 10 - 30% ethyl acetate in n-pentane to give the title compound (D12). MS (ES+) m/e 392, 394 $[M+H]^+$

Method B

1,1-Dimethylethyl 4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 9) (254mg, 1.07mmol), (4-bromophenyl)boronic acid (431mg, 2.14mmol; commercially available from e.g. Aldrich), copper acetate (583mg, 3.21mmol), pyridine (0.17ml, 2.14mmol) and 4 angstrom molecular sieves (0.75g) were added together in dichloromethane (10ml) and the resulting mixture was stirred at room temperature under air for 18 hours. The mixture was heated at 40°C for 7 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature and stirred for 18 hours. The mixture was filtered through celite and the solvent evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate and washed with saturated sodium bicarbonate solution. The ethyl acetate layer was separated, dried under magnesium sulfate and evaporated. The product was purified by column chromatography eluting with a mixture of ethyl acetate/pentane (1:9 to 1:4) to afford the title compound (D12). MS (ES+) m/e 392 & 394 $[M+H]^+$.

Method C

39

39

A solution of 1,1-dimethylethyl 4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 9) (900mg, 3.8mmol), 4-bromophenylboronic acid (1.5g, 7.6mmol; commercially available from e.g. Aldrich), copper acetate (2.06g, 11.4mmol), molecular sieves (4Å, 3.5g) and pyridine (614µl, 7.6mmol) in dichloromethane (50ml) was stirred at room temperature open to atmosphere for 60 hours. The mixture was then filtered through a celite pad washing with methanol. The solvent was evaporated *in vacuo*. Residue taken up into ethyl acetate and washed with 5% aq. sodium hydrogen carbonate (x2) and brine, then dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The resulting residue was purified by chromatography on silica gel, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (0-5%), followed by further chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate in hexane (10-20%) to afford the title compound (D12). MS (ES+) m/e 336 and 338 $[M-^tBu]^+$.

Description 13

1-(5-Bromo-2-pyridinyl)-2-pyrrolidinone (D13)

Method A

To a solution of 2-pyrrolidinone (797µl, 10.4mmol) in dimethylformamide (10ml) at 0 °C was added sodium hydride (60% wt. in oil, 416mg, 10.4mmol) portionwise. The reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 30mins before adding a solution of 5-bromo-2-chloropyridine (1.00g, 5.20mmol) in dimethylformamide (2ml). The resulting mixture was allowed to warm to room temperature for 18 hours, then heated at 50 °C for 1 hour and then at 80 °C for a further 1.5 hours. Methanol and water were added and the mixture extracted into dichloromethane, dried over magnesium sulphate and concentrated *in vacuo*. The product was purified by chromatography on silica, eluting with a mixture of ethyl acetate and pentane (0-50%) to afford the title compound. (D13) MS (ES+) m/e 241 & 243 $[M+H]^+$.

Method B

To a solution of pyrrolidinone (0.797ml, 10.4mmol) in dimethylformamide (10ml) at 0 °C was added sodium hydride (60% wt in oil, 416mg, 10.4mmol) portionwise. The resulting mixture was allowed to stir at 0 °C for 30 minutes. A solution of 5-bromo-2-chloropyridine (1.00g, 5.20mmol) in dimethylformamide (2ml) was added and the resulting mixture allowed to warm to room temperature overnight. The mixture was then heated at 50 °C for 1 hour and 80 °C for 1.5 hours. After cooling to room temperature, the mixture was quenched with methanol and water, extracted with dichloromethane (3x100ml) and dried over magnesium sulphate. The crude mixture was purified by column chromatography eluting with a mixture of ethyl acetate and pentane (0-50%) to afford the product (D13); MS (ES+) m/e 241 & 243 $[M+H]^+$.

Description 14

2-(4-Bromophenyl)-6-(phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (D14)

Method A

A mixture of 6-(phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 5) (500mg, 2.20mmol), (4-bromophenyl)boronic acid (885mg, 4.40mmol; commercially available from e.g. Aldrich), copper acetate (1.19g, 6.60mmol), pyridine (0.36ml, 4.40mmol) and molecular sieves (1.5g) in dichloromethane (20ml) was allowed to stir at room temperature in a flask open to the atmosphere for 48 hours, then a further 4 days. The reaction mixture was filtered through a pad of celite, washing with dichloromethane and methanol. The filtrate was evaporated, redissolved in methanol and passed down a 10g SCX cartridge, eluting with methanol, then a 2 M solution of ammonia in methanol. The crude mixture was purified by reverse phase chromatography eluting with a mixture of acetonitrile and water (5-100%) to afford the product (D14); MS (ES+) m/e 382 & 384 $[M+H]^+$.

Method B

6-(Phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-d]azepine, (may be prepared as described in Description 5) (50mg, 0.22 mmol), 4 bromo-phenyl boronic acid (88 mg, 0.44 mmol; commercially available from e.g. Aldrich), copper (II) acetate (120 mg, 0.66 mmol) and pyridine (35 µl, 0.44 mmol) and 4Å molecular sieves (150 mg) were stirred at room temperature under air for 72 hours. The resulting crude was then loaded *on to* a 1g pre equilibrated ion exchange cartridge (SCX), eluted with methanol and 2M ammonia in methanol. The basic fractions were evaporated and the resulting crude purified by reverse phase chromatography to afford the title compound as a formic salt. This product was loaded *on to* a 1g pre equilibrated ion exchange cartridge (SCX) and eluted with methanol and 2M ammonia methanol. The basics fractions were combined and evaporated to afford the title product (D14); MS (ES+) m/e 382/384 $[M+H]^+$

Description 15

2-(6-Bromo-3-pyridinyl)-6-(phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (D15)

A mixture of 6-(phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 5) (200mg, 0.88mmol), (6-bromo-3-pyridinyl)boronic acid (355mg, 1.76mmol), copper acetate (478mg, 2.64mmol), pyridine (0.142ml, 1.76mmol) and molecular sieves (600mg) in dichloromethane (10ml) was allowed to stir at room temperature in a flask open to the atmosphere for 240 hours. The reaction mixture was filtered through a pad of celite, washing with dichloromethane and methanol. The filtrate was evaporated, redissolved in methanol and passed down a 10g SCX cartridge, eluting with methanol, then a 2 M solution of ammonia in methanol. The basic fractions were combined, evaporated and purified by column chromatography, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (0-10%). The impure product was re-purified using reverse phase chromatography, eluting with a mixture of acetonitrile and water (5-100% and 3-60%) to afford the product (D15); MS (ES+) m/e 383 & 385 $[M+H]^+$.

Description 16

1-{5-[6-(Phenylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]-2-pyridinyl}-2-pyrrolidinone (D16)

Method A

A mixture of 6-(phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-d]azepine (may be prepared as described in Description 5) (40.0mg, 0.18mmol), 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 13) (48.0mg, 0.20mmol), copper(I) iodide (10.0mg, 0.05mmol), *trans*-1,2-diaminocyclohexane (6µl, 0.05mmol), and K_3PO_4 (137mg, 0.65mmol) was suspended in dioxan (3ml) and heated, under argon, at 140 °C for 18 hours. The crude mixture was diluted with methanol, applied to a SCX cartridge (Varian bond-elute, 5g) and washed with methanol followed by a mixture of 2M ammonia/methanol. The basic fractions were combined, evaporated and purified further by chromatography on silica, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (0-5%) to afford the title compound (D16). MS (ES+) m/e 388 $[M+H]^+$.

Method B

A mixture of 6-(phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 5) (40.0mg, 0.18mmol), 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 13) (48.0mg, 0.20mmol), copper iodide (10.0mg, 0.05mmol), (1*R*,2*R*)-1,2-cyclohexanediamine (6.00µl, 0.05mmol) and potassium phosphate (137mg, 0.65mmol) in dioxan (3ml) was heated at reflux overnight and then allowed to cool over the weekend. The mixture was diluted with methanol and passed down a 5g SCX cartridge, eluting with methanol then a 2M solution of ammonia in methanol. The basic fractions were combined, evaporated and purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (0-5%) to afford the product (D16); MS (ES+) m/e 388 $[M+H]^+$.

Method C

A mixture of 2-(6-bromo-3-pyridinyl)-6-(phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 15) (40mg, 0.10mmol), 2-pyrrolidinone (15µl, 0.20mmol), potassium carbonate (41mg, 0.30mmol), copper (I) iodide (6mg, 0.03mmol) and *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine (4µl, 0.03mmol) in dioxane (4ml) was heated to reflux for 24 hours. The same amounts again of 2-pyrrolidinone, copper (I) iodide and *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine were added and the mixture heated to reflux for 2 hours. After the solvent was evaporated in vacuo, the residue was purified by SCX cartridge followed by chromatography on silica gel, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (0-10%). Column was repeated eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (0-7.5%) to afford the title compound (D16). MS (ES+) m/e 388 $[M+H]^+$.

Description 17

1,1-Dimethylethyl 2-(6-bromo-3-pyridinyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D17)

A mixture of 1,1-dimethylethyl 4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 9) (207mg, 0.87mmol), (6-bromo-3-pyridinyl)boronic acid (204mg, 1.74mmol), copper acetate (472mg, 2.61mmol), pyridine (140µl, 1.74mmol) and molecular sieves (4Å, 750mg) in dichloromethane (10ml) was stirred open to the atmosphere for 8 days. Crude mixture was then filtered through a pad of celite and washed with dichloromethane and ammonia. After evaporation *in vacuo*, the residue was purified by SCX cartridge eluting with methanol first then 2M ammonia in methanol. The methanol fractions containing the product were combined and evaporated *in vacuo*. The residue was then purified by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of hexane in ethyl acetate (10:1 to 1:1) to afford the title compound (D17). MS (ES+) m/e 393 and 395 $[M+H]^+$.

Description 18

1,1-Dimethylethyl 2-[6-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-3-pyridinyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D18)

A mixture of 1,1-dimethylethyl 2-(6-bromo-3-pyridinyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 17) (73 mg, 0.19 mmol), CuI (11 mg, 0.06 mmol), K_2CO_3 (92 mg, 0.67 mmol), dioxane (3.7 ml), *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine (0.006 ml, 0.06 mmol) and 2-pyrrolidinone (0.028 ml, 0.37 mmol) were mixed together and heated under Argon to reflux over 10 min and kept at this temperature for 12.5 h. After an additional 1.5 h more CuI (0.3 eq), K_2CO_3 (3.6 eq), *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine (0.3 eq) and 2-pyrrolidinone (2 eq) were added and the mixture heated at reflux for a further 2.75 h. The mixture was then allowed to cool and allowed to stand at room temperature for 77 h. The mixture was then reduced under vacuum and purified by chromatography on silica gel eluting with hexane:ethyl acetate 10:1 → 7:1 → 5:1 → 3:1 → 1:1 to give the title compound (D18). MS (ES+) m/e 398 $[M+H]^+$.

Description 19

1-[5-(5,6,7,8-Tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)-2-pyridinyl]-2-pyrrolidinone (D19)

Method A

1-{5-[6-(Phenylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]-2-pyridinyl}-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 16) (38.0mg, 0.10mmol) was dissolved in ethanol (3ml). Palladium (5.0mg, 10% on charcoal paste) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature under hydrogen (atmospheric pressure) for 12 hours. The mixture was filtered through celite and the filtrate concentrated *in vacuo*. The product was purified by chromatography on silica, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (0-5%) to afford the title compound (D19). MS (ES+) m/e 298 $[M+H]^+$.

Method B

To a solution of 1-{5-[6-(phenylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]-2-pyridinyl}-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 16) (38.0mg, 0.10mmol) in ethanol (3ml) was added palladium on carbon (10% 1:1 paste) (5.00mg) and the resulting mixture stirred at room temperature overnight under an atmosphere of hydrogen. The mixture was then filtered, evaporated and purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (0-5%) to afford the product (D19); MS (ES+) m/e 298 $[M+H]^+$.

Method C

A solution of 1-{5-[6-(phenylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]-2-pyridinyl}-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 16) (145mg, 0.37mmol) and palladium on charcoal (15mg) in ethanol (5ml) was stirred at room temperature under an atmosphere of hydrogen for 18 hours. The mixture was then filtered through a celite pad washing with ethanol. The solvent was evaporated *in vacuo*, the resulting residue purified by SCX cartridge, followed by chromatography on silica gel, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (0-5%) to afford the title compound (D19). MS (ES+) m/e 298 $[M+H]^+$.

Method D

A solution of 1,1-dimethylethyl 2-[6-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)-3-pyridinyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 18) (51 mg, 0.13 mmol) in dichloromethane (4 ml) was treated with trifluoroacetic acid (2 ml) and stirred at room temperature for 1 h 50 min. The mixture was then diluted with methanol (ca. 5 ml) and purified by SCX eluting with methanol and then methanol / ammonia (2M). The appropriate fractions were combined and then reduced to give the title compound (D19). MS (ES+) m/e 298 $[M+H]^+$.

Description 20

1-{4-[6-(Phenylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]phenyl}-2-pyrrolidinone (D20)

Method A

A mixture of 6-(phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-d]azepine (may be prepared as described in Description 5) (40.0mg, 0.18mmol), 1-(4-bromophenyl)-2-pyrrolidinone (48.0mg, 0.20mmol), copper(I) iodide (10.0mg, 0.05mmol), *trans*-1,2-diaminocyclohexane (6µl, 0.05mmol), and K_3PO_4 (137mg, 0.65mmol) was suspended in dioxan (3ml) and heated, under argon, at 140 °C for 18 hours. The crude mixture was diluted with methanol, applied to a SCX cartridge (Varian bond-elute, 10g) and washed with methanol followed by a mixture of 2M ammonia/methanol. The basic fractions were combined, evaporated and purified further by chromatography on silica, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (0-3%) to afford the title compound (D20). MS (ES+) m/e 387 $[M+H]^+$.

Method B

1-{4-[6-(Phenylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]phenyl}-2-pyrrolidinone (D20) may be prepared from 6-(phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-

hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (40.0 mg, 0.18 mmol) (may be prepared as described in Description 5) using an analogous process to that described in Description 16 substituting 1-(5-bromo-2-pyridinyl)-2-pyrrolidinone for 1-(4-bromophenyl)-2-pyrrolidinone. MS (ES+) m/e 387 $[M+H]^+$.

Method C

A mixture of 2-(4-bromophenyl)-6-(phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 14) (140mg, 0.37mmol), pyrrolidinone (56.0µl, 0.74mmol), potassium carbonate (184mg, 1.33mmol), copper iodide (21.0mg, 0.11mmol) and *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine (12.0µl, 0.11mmol) in anhydrous dioxan (6ml) was heated at reflux overnight. A further portion of pyrrolidinone (56.0µl, 0.74mmol), potassium carbonate (184mg, 1.33mmol), copper iodide (21.0mg, 0.11mmol) and *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine (12.0µl, 0.11mmol) were added and refluxing continued for 24 hours. After cooling to room temperature the mixture was passed down a 10g SCX cartridge, eluting with methanol and then a 2M solution of ammonia in methanol. Purification was carried out by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (0-4%) to afford the product (D20); MS (ES+) m/e 387 $[M+H]^+$.

Description 21

1,1-Dimethylethyl 2-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D21)

Method A

A mixture of 1,1-dimethylethyl 2-(4-bromophenyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 12) (222mg, 0.57mmol), 2-pyrrolidinone (96mg, 0.09ml, 1.13mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (26mg, 0.029mmol), (9,9-dimethyl-9*H*-xanthene-4,5-diyl)bis(diphenylphosphane) (49mg, 0.086mmol) and cesium carbonate (279mg, 0.86mmol) was suspended in dioxan (7ml) and heated, under argon, at reflux for 18 hours. The reaction was cooled to room temperature, diluted with water and extracted with ethyl acetate (x3). The combined organic layers were washed with water (x2), dried over magnesium sulphate and solvent evaporated *in vacuo*. The crude product was triturated in hexane and filtered, and then purified further by chromatography on silica gel, eluting with a mixture of methanol in dichloromethane (0-3%) to afford the title compound (D21). MS (ES+) m/e 341 $[M-^tBu]^+$.

Method B

A mixture of 1,1-dimethylethyl 2-(4-bromophenyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 12) (179 mg, 0.46 mmol), K_2CO_3 (227 mg, 1.64 mmol), CuI (26 mg, 0.14 mmol), *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine (0.015 ml, 0.14 mmol) and 2-pyrrolidinone (0.070 ml, 0.91 mmol) in dioxane (9 ml) was heated to reflux over ~15 min and was then left at this temperature overnight. More K_2CO_3 (3.6 eq), CuI (0.3 eq), *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine (0.3 eq)

and 2-pyrrolidinone (2 eq) were added after an additional 1.5 hours (reaction cooled before reagents added) and the resulting mixture stirred at reflux under Argon for an additional 3.5 h and then for an additional 2.5 hours. More dioxane (5 ml) was added to replace that lost and the mixture left at reflux under Argon for an additional 1 hour. More K_2CO_3 (3.6 eq), CuI (0.3 eq), 2-pyrrolidinone (2 eq) and *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine (0.3 eq) were added and the mixture left to stir at reflux under Argon overnight. After 16.5 hours, more dioxane (4 ml) was added and the mixture allowed to cool to room temperature. The solvent was then removed, the residue treated with dichloromethane (~25 ml) and the mixture filtered through celite washing with more dichloromethane. The filtrate was then reduced and the residue purified by chromatography on silica gel eluting with dichloromethane → dichloromethane:methanol 50:1 → 25:1. The partially purified residue was then triturated with hexane: ethyl acetate 10:1 to give the title compound (D21). MS (ES+) m/e 397 $[M+H]^+$.

Description 22

1-[4-(5,6,7,8-Tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone (D22)

Method A

1-{4-[6-(Phenylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]phenyl}-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 20) (23.0mg, 0.06mmol) was dissolved in ethanol (3ml). Palladium (5.0mg, 10% on charcoal paste) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature under hydrogen (atmospheric pressure) for 12 hours. The mixture was filtered through celite and the filtrate concentrated in vacuo. The product was purified by chromatography on silica, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (0-10%) to afford the title compound (D22). MS (ES+) m/e 297 $[M+H]^+$.

Method B

1-[4-(5,6,7,8-Tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone (D22) may be prepared from 1-{4-[6-(phenylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]phenyl}-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 20) (23.0mg, 0.06mmol) using an analogous process to that described in Description 19; MS (ES+) m/e 297 $[M+H]^+$.

Method C

A solution/suspension of 1-{4-[6-(phenylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]phenyl}-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 20) (180mg, 0.47mmol) in ethanol (20ml) was stirred at room temperature under an atmosphere of hydrogen for 72 hours. The mixture was then filtered through celite and evaporated to afford the crude product which was purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (0-10%) to afford the product (D22); MS (ES+) m/e 297 $[M+H]^+$.

Method D

organic fractions were washed with water (x1), dried over magnesium sulphate and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (D24). MS (ES+) m/e 371 $[M+H]^+$.

Description 25

***N*-Methyl-4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzamide (D25)**

A solution of 1,1-dimethylethyl 2-{4-[(methylamino)carbonyl]phenyl}-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (184 mg, 0.50 mmol; may be prepared as described in Description 24) in dichloromethane (2ml) was treated with trifluoroacetic acid (2ml). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The mixture was diluted with methanol and passed down a SCX cartridge eluting with methanol and then a 2M solution of ammonia in methanol. The basic fractions were combined and evaporated to afford the title compound (D25); MS (ES+) m/e 271 [M+H]+.

Description 26

1,1-Dimethylethyl 2-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D26)

A mixture of 1,1-dimethylethyl 2-(4-bromophenyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (150 mg, 0.38 mmol) (may be prepared as described in Description 12), 1,3-oxazolidin-2-one (100 mg, 1.15 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (18.0 mg, 0.02 mmol), 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (35.0 mg, 0.06 mmol) and cesium carbonate (195 mg, 0.60 mmol) in dioxan (4ml) was heated at reflux under argon for 3 hours and then in the microwave for 2 hours at 150 °C. The mixture was diluted with ethyl acetate, filtered through celite and washed with 2x20ml of water. The combined ethyl acetate layers were dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The crude product was purified by column chromatography eluting with a mixture of ethyl acetate/pentane (50-100%) to afford the product (D26); MS (ES+) m/e 399 $[M+H]^+$.

Method B

A mixture of 1,1-dimethylethyl 2-(4-bromophenyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 12) (160mg, 0.41mmol), 2-oxazolidinone (71mg, 0.82mmol), potassium carbonate (170mg, 1.23mmol), copper (I) iodide (24mg, 0.12mmol) and *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine (13µl, 0.12mmol) in dioxane (10ml) was heated at reflux overnight. The same amounts again of 2-oxazolidinone, copper (I) iodide and *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine were added and the mixture heated for 6 hours. The reaction mixture was transferred to a microwave vial, the same amounts again of 2-oxazolidinone, copper (I) iodide and *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine were added and the mixture heated at 100 °C in microwave for 1hour. The same amounts again of 2-oxazolidinone, copper (I) iodide and *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine were added and the mixture heated at 100 °C in microwave for a further 2 hours. Crude mixture was filtered through a celite pad washing with methanol. The solvent was evaporated in vacuo, the residue was taken up into ethyl

To a solution of 1,1-dimethylethyl 2-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 21) (189mg, 0.48mmol) in dichloromethane (12ml) was added trifluoroacetic acid (6ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1hr and then diluted with methanol. Reaction was purified by SCX, eluting with methanol and then 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (D22). MS (ES+) m/e 297 $[M+H]^+$.

Method E

A solution of 1,1-dimethylethyl 2-[4-(2-oxo-1-pyrrolidinyl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 21) (132 mg, 0.33 mmol) in DCM (5 ml) was treated with TFA (2.5 ml) and the mixture stirred at room temperature for 1.5 hours. The mixture was then diluted with methanol (~ 5 ml) and passed through an SCX cartridge eluting with methanol and then $MeOH/NH_3$ (2M) to give the title compound (D22). MS (ES+) m/e 297 $[M+H]^+$.

Description 23

4-[6-{[(1,1-Dimethylethyl)oxy]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]benzoic acid (D23)

To 1,1-dimethylethyl 2-(4-cyanophenyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 10) (750mg, 2.22mmol) in ethanol (7.5ml) was added 10% sodium hydroxide solution (7.5ml), and the reaction heated at reflux, under argon, for 5 hours. 10% sodium hydroxide solution (10ml) was added and stirring continued at reflux, under argon, overnight. The reaction was cooled to room temperature and the solvent partially reduced *in vacuo*. The resulting crude product was dissolved in water and acidified with 5N hydrochloric acid. Ethyl acetate was added, and the product extracted into ethyl acetate (x3). The combined organic fractions were dried over magnesium sulphate and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (D23). MS (ES-) m/e 356 $[M-H]^-$.

Description 24

1,1-Dimethylethyl 2-{4-[(methylamino)carbonyl]phenyl}-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D24)

To a suspension of 4-[6-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]benzoic acid (may be prepared as described in Description 23) (185mg, 0.52mmol) in dichloromethane (10ml) was added 1,1'-(oxomethanediyl)bis-1*H*-imidazole (168mg, 1.04mmol) and the reaction stirred at room temperature, under argon, overnight. Methylamine (64mg, 2.07mmol) was added and stirring continued, under argon, at room temperature for 4 hours. The resulting crude mixture was diluted with water, and extracted with dichloromethane (x2). The combined

acetate, washed with water and brine, then dried over magnesium sulphate. After evaporation of the solvent in vacuo, the residue was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a 50% mixture of ethyl acetate in hexane to afford the title compound (D26). MS (ES+) m/e 343 $[M-^tBu]^+$.

Description 27

3-[4-(5,6,7,8-Tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (D27)

Method A

A solution of 1,1-dimethylethyl 2-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (40.0 mg, 0.10 mmol) (may be prepared as described in Description 26) in dichloromethane (1ml) was treated with trifluoroacetic acid (1ml) and stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was diluted with methanol and passed down a SCX cartridge, eluting with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated to afford the title compound (D27); MS (ES+) m/e 299 $[M+H]^+$.

Method B

To a solution of 1,1-dimethylethyl 2-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 26) (104mg, 0.26mmol) in dioxan (1ml) was added 4M hydrochloric acid in dioxan (2ml). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 20 hours. The reaction mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (D27). MS (ES+) m/e 299 $[M+H]^+$.

Description 28

1,1-Dimethylethyl 2-[4-(3-methyl-2-oxo-1-imidazolidinyl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D28)

Method A

A mixture of 1,1-dimethylethyl 2-(4-bromophenyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (150 mg, 0.38 mmol) (may be prepared as described in Description 12), 1-methyl-2-imidazolidinone (115 mg, 1.15 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (18.0 mg, 0.02 mmol), 9,9-dimethyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthene (35.0 mg, 0.06 mmol) and cesium carbonate (195 mg, 0.60 mmol) in dioxan (4ml) was heated at reflux under argon for 3 hours. The mixture was allowed to cool to room temperature, diluted with ethyl acetate, filtered through celite and washed with 2x20ml of water. The combined ethyl acetate layers were dried over magnesium sulphate, filtered and evaporated. The crude product was purified by column chromatography eluting with a mixture of ethyl acetate/pentane (50-100%) to afford the product (D28); MS (ES+) m/e 412 $[M+H]^+$.

49

Method B

A mixture of 1,1-dimethylethyl 2-(4-bromophenyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 12) (80mg, 0.20mmol), 1-methyl-2-imidazolidinone (20mg, 0.40mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (9mg, 0.01mmol), (9,9-dimethyl-9*H*-xanthene-4,5-diyl)bis(diphenylphosphane) (17mg, 0.03mmol) and cesium carbonate (98mg, 0.3mmol) was suspended in dioxan (4ml) and heated, under argon, at reflux for 18 hours. A further 2eq. of 1-methyl-2-imidazolidinone, 0.05eq. of tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0), 0.15eq. of (9,9-dimethyl-9H-xanthene-4,5-diyl)bis(diphenylphosphane) and 1.5eq. of cesium carbonate were added in dioxan (2ml) and the reaction left at reflux, under argon, for a further 4 hours. The reaction was cooled to room temperature, diluted with water and extracted with ethyl acetate (x3). The combined organic layers were washed with water (x2), brine (x1), dried over magnesium sulphate and solvent evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate in hexane (0-30%) to afford the title compound (D28). MS (ES+) m/e 412 $[M-^tBu]^+$.

Description 29

1-Methyl-3-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-2-imidazolidinone (D29)

Method A

A solution of 1,1-dimethylethyl 2-[4-(3-methyl-2-oxo-1-imidazolidinyl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (122 mg, 0.30 mmol) (may be prepared as described in Description 28) in dichloromethane (1ml) was treated with trifluoroacetic acid (1ml) and stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was diluted with methanol and passed down a SCX cartridge, eluting with methanol and then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fractions were combined and evaporated to afford the title compound (D29); MS (ES+) m/e 312 $[M+H]^+$.

Method B

To a solution of 1,1-dimethylethyl 2-[4-(3-methyl-2-oxo-1-imidazolidinyl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 28) (47mg, 0.11mmol) in dioxan (1ml) was added 4M hydrochloric acid in dioxan (2ml). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 5 hours. The reaction mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (D29). MS (ES+) m/e 312 $[M+H]^+$.

Description 30

(1*Z*)-*N*-hydroxyethanimidamide (D30)

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 (D30); ^{1}H NMR (d^6-DMSO) δ 1.62 (3H, s), 5.34 (2H, br s), 8.65 (1H, s).

Description 31

6-Cyclobutyl-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (D31)

Method A

To a suspension of 2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 7) (100mg, 0.73mmol) in dichloromethane (5ml) was added cyclobutanone (55µl, 0.73mmol) followed by acetic acid (1 drop) and sodium triacetoxyborohydride (186mg, 0.88mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then it was diluted with methanol and purified by SCX cartridge to afford the title compound (D31). MS (ES+) m/e 192 $[M+H]^+$.

Method B

2,4,5,6,7,8-Hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 7) (0.13, 0.95mmol) in dichloromethane (3ml) was treated with cyclobutanone (0.08g, 1.13mmol) and a catalytic amount of acetic acid. After 10 minutes the reaction was then treated with sodium triacetoxyborohydride (0.42g, 1.9mmol) and stirred for 2 hours. The reaction mixture was then diluted with methanol and applied to a SCX ion exchange cartridge and washed with methanol and then 2M solution of ammonia in methanol. The ammonia containing fractions were then combined and reduced and the resulting crude product (D31) may be used without further purification; (MS (ES+): $[M+H]^+$ at *m/z* 192.16

Description 32

1,1-Dimethylethyl 2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D32)

A solution of 1,1-dimethylethyl 4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 9) (75mg, 0.32mmol), [4-(methylsulfonyl)phenyl]boronic acid (128mg, 0.64mmol), copper acetate (116mg, 0.64mmol), molecular sieves (4Å, 0.2g) and pyridine (52µl, 0.64mmol) in dichloromethane (2.5ml) was stirred at room temperature open to atmosphere for 60 hours. The mixture was then diluted with methanol and filtered through a celite pad washing with methanol. The solvent was evaporated *in vacuo*. Residue was taken up into ethyl acetate and washed with water and 5% aq. sodium hydrogen carbonate, then dried over magnesium sulphate and evaporated *in vacuo*. The resulting residue was purified by MDAP to afford the title compound (D32). MS (ES+) m/e 392 $[M+H]^+$.

Description 33

1,1-Dimethylethyl 2-[4-(1-piperidinyl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D33)

A solution of 1,1-dimethylethyl 2-(4-bromophenyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 12) (150mg, 0.38mmol), piperidine (76µl, 0.76mmol), [2'-(dicyclohexylphosphanyl)-2-biphenylyl]dimethylamine (24mg, 0.06mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (174mg, 0.20mmol), and sodium tert-butoxide (73mg, 0.76mmol) in dioxan (4.5ml) was heated at 120 °C in the microwave (normal absorption) for 30min. The reaction mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate in hexane (0-50%) to afford the title compound. MS (ES+) m/e 397 $[M+H]^+$.

Description 34

1,1-Dimethylethyl 2-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D34)

To a suspension of 4-[6-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]benzoic acid (may be prepared as described in Description 23) (185mg, 0.52mmol) in dichloromethane (10ml) was added 1,1'-(oxomethanediyl)bis-1*H*-imidazole (168mg, 1.04mmol) and the reaction stirred at room temperature, under argon, overnight. The solvent was evaporated *in vacuo*. Toluene (5ml) and then (1*Z*)-*N*-hydroxyethanimidamide (may be prepared as described in Description 30) (116mg, 1.56mmol) were added and the reaction mixture heated, under argon, at reflux overnight. A further 2eq. of 1,1'-(oxomethanediyl)bis-1*H*-imidazole was added and stirring continued for a further 40 minutes. A further 3eq. of (1*Z*)-*N*-hydroxyethanimidamide was added and stirring continued for a further 3 hours. The reaction was cooled to room temperature and the solvent evaporated *in vacuo*. The resulting crude mixture was diluted with dichloromethane and water, and extracted into dichloromethane (x2). The combined organic fractions were washed with water (x1), dried over magnesium sulphate and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (D34). MS (ES+) m/e 340 $[M-^tBu]^+$.

Description 35

2-[4-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (D35)

To a solution of 1,1-dimethylethyl 2-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 34) (159mg, 0.40mmol) in dichloromethane (12ml) was added trifluoroacetic

acid (6ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes and then diluted with methanol. Reaction was purified by SCX, eluting with methanol and then 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and the solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (D35). MS (ES+) m/e 296 $[M+H]^+$.

Description 36

1,1-Dimethylethyl 2-[4-(aminocarbonyl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D36)

To a suspension of 4-[6-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]benzoic acid (may be prepared as described in Description 23) (185mg, 0.52mmol) in dichloromethane (10ml) was added 1,1'-(oxomethanediyl)bis-1*H*-imidazole (168mg, 1.04mmol) and the reaction stirred at room temperature, under argon, overnight. Ammonia (0.88M, 35mg, 2.07mmol) was added and stirring continued, under argon, at room temperature for 4 hours. The resulting crude mixture was diluted with water, and extracted with dichloromethane (x2). The combined organic fractions were washed with water (x1), dried over magnesium sulphate and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (D36). MS (ES+) m/e 301 $[M-^tBu]^+$.

Description 37

4-(5,6,7,8-Tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzamide (D37)

To a solution of 1,1-dimethylethyl 2-[4-(aminocarbonyl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 36) (167mg, 0.47mmol) in dichloromethane (14ml) was added trifluoroacetic acid (7ml). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 2 hours and then diluted with methanol. Reaction was purified by SCX, eluting with methanol and then 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (D37). MS (ES+) m/e 257 $[M+H]^+$.

Description 38

2-[4-(Methylsulfonyl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (D38)

To a solution of 1,1-dimethylethyl 2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 32) (10mg, 0.03mmol) in dioxan (1ml) was added 4M hydrochloric acid in dioxan (2ml). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, overnight. The reaction mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were

combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (D38). MS (ES+) m/e 292 $[M+H]^+$.

Description 39

1,1-Dimethylethyl 2-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D39)

To {4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}boronic acid (commercially available from e.g. Combi-Blocks) (127mg, 0.29mmol) in dichloromethane (3ml) was added copper(II) acetate (107mg, 0.59mmol) and 4Å molecular sieves (190mg), and the reaction stirred at room temperature, open to air, for 10 minutes. 1,1-Dimethylethyl 4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 9) (70mg, 0.29mmol) was added and the reaction stirred at room temperature, open to air, overnight. The reaction mixture was diluted with methanol and filtered through a celite pad, washing with methanol. Solvent was evaporated *in vacuo*. Ethyl acetate and water were added, and the product was extracted into ethyl acetate (x3), washed with water (x1), then saturated sodium bicarbonate solution (x1), and then dried over magnesium sulfate. Solvent was evaporated *in vacuo*. The resulting crude product was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate in hexane (0-50%). Relevant fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo*. The resulting crude product was purified further by Mass Directed Autopreparation to afford the title compound (D39). MS (ES+) m/e 407 $[M+H]^+$.

Description 40

***N*-[4-(5,6,7,8-Tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]methanesulfonamide (D40)**

To a solution of 1,1-dimethylethyl 2-{4-[(methylsulfonyl)amino]phenyl}-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 39) (16mg, 0.039mmol) in dioxan (1ml) was added 4M hydrochloric acid in dioxan (2ml). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, overnight. The reaction mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (D40). MS (ES+) m/e 307 $[M+H]^+$.

Description 41

1,1-Dimethylethyl 2-{4-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl}-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D41)

To a suspension of 4-[6-{[(1,1-dimethylethyl)oxy]carbonyl}-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]benzoic acid (may be prepared as described in Description 23) (185mg, 0.52mmol) in dichloromethane (10ml) was added 1,1'-(oxomethanediyl)bis-1*H*-imidazole (168mg, 1.04mmol) and the reaction stirred at room temperature, under argon, overnight. Dimethylamine (93mg, 2.07mmol) was added and stirring continued, under argon, at room temperature for 4 hours. The resulting crude mixture was diluted with water, and extracted with dichloromethane (x2). The combined organic fractions were washed with water (x1), dried over magnesium sulphate and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (D41). MS (ES+) m/e 385 $[M+H]^+$.

Description 42

***N,N*-Dimethyl-4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzamide (D42)**

To a solution of 1,1-dimethylethyl 2-{4-[(dimethylamino)carbonyl]phenyl}-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 41) (194mg, 0.50mmol) in dichloromethane (14ml) was added trifluoroacetic acid (7ml). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 2 hours and then diluted with methanol. Reaction was purified by SCX, eluting with methanol and then 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo*. Resulting crude product was purified further by column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol/ dichloromethane (0-3%) to afford the title compound (D42). MS (ES+) m/e 285 $[M+H]^+$.

Description 43

2-[4-(1-Piperidinyl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (D43)

To a solution of 1,1-dimethylethyl 2-[4-(1-piperidinyl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 33) (70mg, 0.18mmol) in dioxan (1ml) was added 4M hydrochloric acid in dioxan (2ml). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, overnight. The reaction mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (D43). MS (ES+) m/e 297 $[M+H]^+$.

Description 44

1,1-Dimethylethyl 2-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D44)

A mixture of 1,1-dimethylethyl 2-(4-bromophenyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 12) (200mg, 0.51mmol), pyrrolidine (73mg, 1.02mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (234mg, 0.26mmol), [2'-(dicyclohexylphosphanyl)-2-biphenylyl]dimethylamine (30mg, 0.08mmol) and sodium tert-butoxide (98mg, 1.02mmol) in dioxan (4ml) was heated at 120°C in the microwave (normal absorption) for 30 minutes. The reaction mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo*. The crude product was purified by column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of ethyl acetate in hexane (0-40%) to afford the title compound (D44). MS (ES+) m/e 383 $[M+H]^+$.

Description 45

2-[4-(1-Pyrrolidinyl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (D45)

To a solution of 1,1-dimethylethyl 2-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 44) (79mg, 0.21mmol) in dioxan (3ml) was added 4M hydrochloric acid in dioxan (2ml). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, overnight. The reaction mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (D45). MS (ES+) m/e 283 $[M+H]^+$.

Description 46

2-Phenyl-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-d]azepine (D46)

A solution of 2-(4-bromophenyl)-6-(phenylmethyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-d]azepine (maybe prepared as described in Description 14) (49mg, 0.13 mmol) in ethanol (5 ml) with palladium (10% Pd/C Paste) as a catalyst (10 mg) was stirred under an atmosphere of hydrogen overnight. The next day, the resulting mixture was filtered through celite and to afford the title compound which may be used without further purification (D46). MS (ES+) m/e 214 $[M+H]^+$

Description 47

1,1-Dimethylethyl 3-oxo-2-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-3,3a,4,5,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D47)

A mixture of 4-hydrazino-1-(phenylmethyl)piperidine dihydrochloride (commercially available from e.g. Aurora Screening Library) (2.68 g, 9.63 mmol) and tert-butanol (60 ml) was added to 1-(1,1-dimethylethyl) 4-ethyl 5-oxohexahydro-1*H*-azepine-1,4-dicarboxylate (may be prepared as described in Synthetic Communications (1992), 22(9), 1249-58) (2.50 g, 8.76 mmol) followed by triethylamine (7.33 ml, 52.59 mmol) and the resulting suspension warmed to reflux over ~10 min under Argon. The resulting clear

yellow solution was then kept at this temperature for 65 h. The mixture was then allowed to cool to room temperature over ~2 h and the mixture reduced under vacuum to give a cream coloured solid residue. Purification by chromatography on silica gel eluting with dichloromethane:methanol 50:1 → 25:1 → 10:1 afforded a product which as partitioned between water and dichloromethane (100 ml each) the layers separated and the organic layer washed with more water (100 ml), followed by brine (100 ml) and then dried (Na_2SO_4), filtered and reduced to give the title compound (D47). MS (ES+) m/e 427 $[M+H]^+$.

Description 48

1,1-Dimethylethyl 2-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-3-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,3a,4,5,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D48)

A solution of 1,1-dimethylethyl 3-oxo-2-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-3,3a,4,5,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 47) (278 mg, 0.65 mmol) in dichloromethane (8 ml) was treated with diisopropylethylamine (0.36 ml, 2.07 mmol) followed by 1,1,1-trifluoro-*N*-phenyl-*N*-[(trifluoromethyl)sulfonyl]methanesulfonamide (373 mg, 1.04 mmol) and the resulting solution heated to reflux over 5 min and then kept at this temperature under Argon, for 22.5h. The mixture was then allowed to cool over 3.5 h and then reduced under vacuum. Purification by chromatography on silica gel eluting with hexane:ethyl acetate 10:1 → 7:1 → 5:1 → 3:1 → 1:1 afforded the title compound (D48). MS (ES+) m/e 559 $[M+H]^+$.

Description 49

1,1-Dimethylethyl 2-(4-piperidinyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D49)

A mixture of 1,1-dimethylethyl 2-[1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-3-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,3a,4,5,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 48) (355 mg, 0.64 mmol) in ethyl acetate (9 ml) and methanol (3 ml) was treated with triethylamine (0.443 ml, 3.18 mmol) and then $Pd(OH)_2$ / C (20% w/w, 70 mg) and the resulting mixture stirred under an atmosphere of H_2 for 18.5 h. The mixture was then filtered through kieselguhr and reduced under vacuum. Purification by Mass Directed Autopreparation afforded the title compound (D49). MS (ES+) m/e 321 $[M+H]^+$.

Description 50

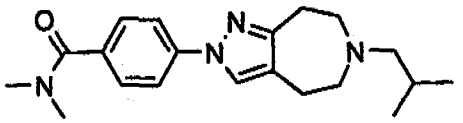
1,1-Dimethylethyl 2-[1-(6-methyl-3-pyridinyl)-4-piperidinyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (D50)

1,1-Dimethylethyl 2-(4-piperidinyl)-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 49) (65 mg, 0.21 mmol), 5-bromo-2-methylpyridine (52 mg, 0.30 mmol), palladium acetate (5 mg, 0.02 mmol), (+/-) BINAP (25 mg, 0.04 mmol), sodium tert-butoxide (39 mg, 0.041 mmol) and dioxane (2

ml) were mixed and heated to reflux under Argon and kept at this temperature for 14 h. After an additional 1.5 h, more 5-bromo-2-methylpyridine (1.5 eq), palladium acetate (0.1 eq), (+/-) BINAP (0.2 eq) and sodium tert-butoxide (2 eq) were added and the mixture stirred at reflux under Argon for an additional 7 h. the mixture was then allowed to cool over 45 mins and was then diluted with methanol and purified by SCX eluting with methanol, then 2M methanol/NH_3. Purified further by SPE(Si) eluting with dichloromethane:methanol 50:1 → 25:1 → 10:1. Further purification by Mass Directed Autopreparation afforded the title compound (D50). MS (ES+) m/e 412 $[M+H]^+$.

Example 1

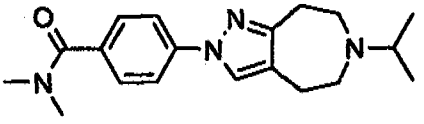
***N,N*-Dimethyl-4-[6-(2-methylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]benzamide (E1)**



A solution of *N,N*-dimethyl-4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzamide (24.0 mg, 0.085 mmol) (may be prepared as described in Description 42) in dichloromethane (2ml) was treated with 2-methylpropanal (16.0 µl, 0.17 mmol) and acetic acid (1 drop) and stirred at room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (36.0 mg, 0.17 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for approximately 50 hours. The mixture was diluted with methanol and passed down a SCX cartridge eluting with methanol and then a 2M solution of ammonia in methanol. The basic fractions were combined and evaporated to afford the title compound (E1); MS (ES+) m/e 357 $[M+NH_3]^+$.

Example 2

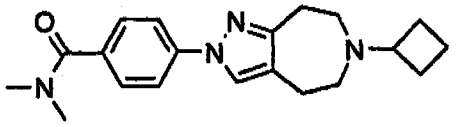
***N,N*-Dimethyl-4-[6-(1-methylethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]benzamide (E2)**



N,N-Dimethyl-4-[6-(1-methylethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]benzamide (E2) may be prepared from *N,N*-dimethyl-4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzamide (may be prepared as described in Description 42) (24.0 mg, 0.085 mmol) using an analogous process to that described in Example 1 substituting 2-methylpropanal for acetone. MS (ES+) m/e 327 $[M+H]^+$.

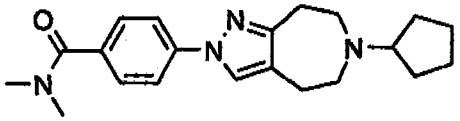
Example 3

4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)-*N*,*N*-dimethylbenzamide (E3)



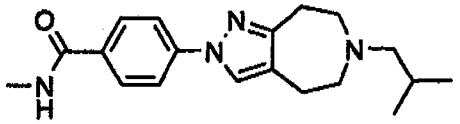
4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)-*N*,*N*-dimethylbenzamide (E3) may be prepared from *N*,*N*-dimethyl-4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzamide (may be prepared as described in Description 42) (24.0 mg, 0.085 mmol) using an analogous process to that described in Example 1 substituting 2-methylpropanal for cyclobutanone. MS (ES+) m/e 339 $[M+H]^+$.

Example 4
4-(6-Cyclopentyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)-*N*,*N*-dimethylbenzamide (E4)



4-(6-Cyclopentyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)-*N*,*N*-dimethylbenzamide (E4) may be prepared from *N*,*N*-dimethyl-4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzamide (may be prepared as described in Description 42) (24.0 mg, 0.085 mmol) using an analogous process to that described in Example 1 substituting 2-methylpropanal for cyclopentanone. MS (ES+) m/e 353 $[M+H]^+$.

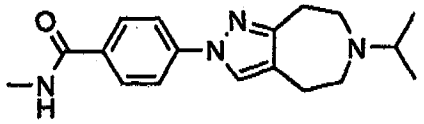
Example 5
***N*-Methyl-4-[6-(2-methylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]benzamide (E5)**



A solution of *N*-methyl-4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzamide (may be prepared as described in Description 25) (30.0 mg, 0.11 mmol) in dichloromethane (3ml) was treated with 2-methylpropanal (20.0 µl, 0.22 mmol) and acetic acid (1 drop) and stirred at room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (47.0 mg, 0.22 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with methanol and passed down a SCX cartridge eluting with methanol and then a 2M solution of ammonia in methanol. The basic fractions were combined and evaporated to afford the title compound (E5); MS (ES+) m/e 327 $[M+NH_3]^+$.

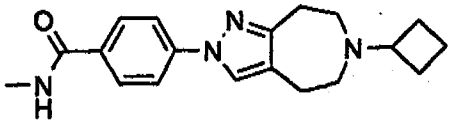
Example 6

N-Methyl-4-[6-(1-methylethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]benzamide (E6)



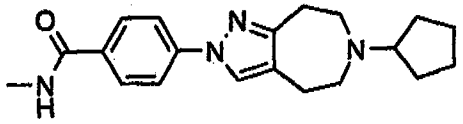
N-Methyl-4-[6-(1-methylethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]benzamide (E6) may be prepared from *N*-methyl-4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzamide (may be prepared as described in Description 25) (30.0 mg, 0.11 mmol) using an analogous process to that described in Example 5 substituting 2-methylpropanal for acetone. MS (ES+) m/e 313 $[M+H]^+$.

Example 7
4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)-*N*-methylbenzamide (E7)



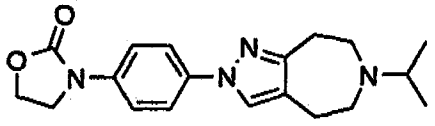
4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)-*N*-methylbenzamide (E7) may be prepared from *N*-methyl-4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzamide (may be prepared as described in Description 25) (30.0 mg, 0.11 mmol) using an analogous process to that described in Example 5 substituting 2-methylpropanal for cyclobutanone. MS (ES+) m/e 325 $[M+H]^+$.

Example 8
4-(6-Cyclopentyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)-*N*-methylbenzamide (E8)



4-(6-Cyclopentyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)-*N*-methylbenzamide (E8) may be prepared from *N*-methyl-4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzamide (may be prepared as described in Description 25) (30.0 mg, 0.11 mmol) using an analogous process to that described in Example 5 substituting 2-methylpropanal for cyclopentanone. MS (ES+) m/e 339 $[M+H]^+$.

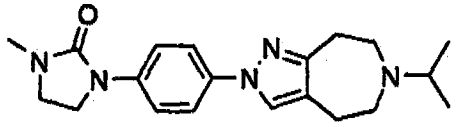
Example 9
3-{4-[6-(1-Methylethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]phenyl}-1,3-oxazolidin-2-one (E9)



A solution of 3-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (25.0 mg, 0.08 mmol) (may be prepared as described in Description 27) in dichloromethane (3ml) was treated with acetone (25.0µl, 0.34 mmol) and acetic acid (1 drop) and stirred at room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (72.0 mg, 0.34 mmol) was added and the mixture stirred for 3 hours and then overnight. The mixture was diluted with methanol and passed down a SCX cartridge eluting with methanol and then a 2M solution of ammonia in methanol. The basic fractions were combined and evaporated to afford the title compound (E9); MS (ES+) m/e 341 $[M+H]^+$.

Example 10

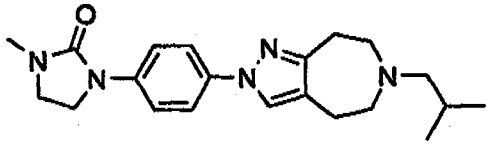
1-Methyl-3-{4-[6-(1-methylethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]phenyl}-2-imidazolidinone (E10)



A solution of 1-methyl-3-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-2-imidazolidinone (may be prepared as described in Description 29) (44.0 mg, 0.14 mmol) in dichloromethane (3ml) was treated with acetone (41µl, 0.56 mmol) and acetic acid (1 drop) and stirred at room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (60.0 mg, 0.28 mmol) was added and the mixture stirred for 3 hours and then overnight with a further portion of acetone and sodium triacetoxyborohydride added. The mixture was diluted with methanol and passed down a SCX cartridge eluting with methanol and then a 2M solution of ammonia in methanol. The basic fractions were combined and evaporated to afford the title compound (E10); MS (ES+) m/e 354 $[M+H]^+$.

Example 11

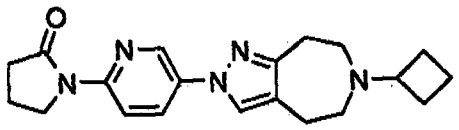
1-Methyl-3-{4-[6-(2-methylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]phenyl}-2-imidazolidinone (E11)



1-Methyl-3-{4-[6-(2-methylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]phenyl}-2-imidazolidinone (E11) may be prepared from 1-methyl-3-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-2-imidazolidinone (may be prepared as described in Description 29) (44.0 mg, 0.14 mmol) using an analogous process to that described in Example 10 substituting acetone for 2-methylpropanal. MS (ES+) m/e 368 $[M+H]^+$.

Example 12

1-[5-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)-2-pyridinyl]-2-pyrrolidinone (E12)



Method A

To a solution of 1-[5-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-yl)-2-pyridinyl]-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 19) (12.0mg, 0.04mmol) in dichloromethane (2ml) and acetic acid (2 drops) was added cyclobutanone (5.0µl, 0.06mmol). The resulting mixture was allowed to stir at RT for 10 mins. Sodium triacetoxyborohydride (13.0mg, 0.06mmol) was then added and stirring continued for 1 hour. The reaction mixture was diluted with methanol and applied to a SCX cartridge (Varian bond-elute, 5g) and washed with methanol followed by a mixture of 2M ammonia/methanol. The basic fractions were combined, evaporated and purified further by chromatography on silica, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (0-3%) to afford the title compound (E12). MS (ES+) m/e 352 $[M+H]^+$.

Method B

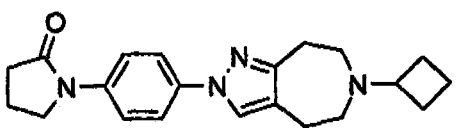
To a solution of 1-[5-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)-2-pyridinyl]-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 19) (12.0mg, 0.04mmol) in dichloromethane (2ml) and acetic acid (2 drops) was added cyclobutanone (5.00µl, 0.06mmol), followed by sodium triacetoxyborohydride (13.0mg, 0.06mmol) . The resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 1 hour, diluted with methanol and passed down a 5g SCX cartridge, eluting with methanol then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fraction were combined, evaporated and purified by column chromatography eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane (0-3%) to afford the product (E12); MS (ES+) m/e 352 $[M+H]^+$.

Method C

To a solution of 1-[5-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)-2-pyridinyl]-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 19) (11mg, 0.04mmol) in dichloromethane (3ml) was added cyclobutanone (6µl, 0.08mmol) followed by acetic acid (2 drops) and sodium triacetoxyborohydride (17mg, 0.08mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2 hours, then it was diluted with methanol and purified by SCX cartridge to afford the title compound (E12). MS (ES+) m/e 352 $[M+H]^+$.

Example 13

1-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone (E13)



Method A

To a solution of 1-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 22) (10.0mg, 0.03mmol) in

dichloromethane (2ml) and acetic acid (2 drops) was added cyclobutanone (4.0µl, 0.05mmol). The resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 10 mins. Sodium triacetoxyborohydride (11.0mg, 0.05mmol) was then added and stirring continued for 1 hour. The reaction mixture was diluted with methanol and applied to a SCX cartridge (Varian bond-elute, 5g) and washed with methanol followed by a mixture of 2M ammonia/methanol. The basic fractions were combined, evaporated and purified further by chromatography on silica, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (0-3%) to afford the title compound (E13). MS (ES+) m/e 351 $[M+H]^+$.

Method B

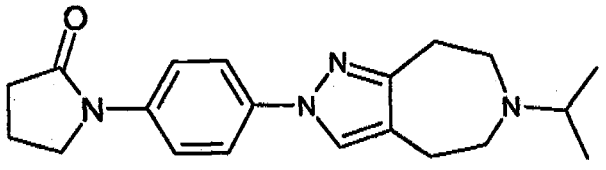
To a solution of 1-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 22) (32.0mg, 0.11mmol) in dichloromethane (2ml) and acetic acid (2 drops) was added cyclobutanone (12.0µl, 0.16mmol), followed by sodium triacetoxyborohydride (34.0mg, 0.16mmol) after approximately 10 minutes. The mixture was allowed to stir at room temperature for 30 minutes before a further portion of cyclobutanone (12.0µl, 0.16mmol) and sodium triacetoxyborohydride (34.0mg, 0.16mmol) were added. After stirring at room temperature for 30 minutes the reaction was quenched with methanol and passed down a 2g SCX cartridge, eluting with methanol then a 2M ammonia in methanol solution. The basic fraction were combined and evaporated to afford the product (E13); MS (ES+) m/e 351 $[M+H]^+$.

Method C

A mixture of 1-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 22) (65 mg, 0.22 mmol) in dichloromethane (4 ml) was treated with cyclobutanone (0.033 ml, 0.44 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (93 mg, 0.44 mmol). The resulting mixture was then stirred under Argon for 14.25 hours. The mixture was then diluted with methanol (5 ml) and purified by SCX eluting with methanol and then ammonia / methanol (2M). The appropriate fractions were combined, reduced and triturated with diethyl ether to afford the product (E13).

Example 14

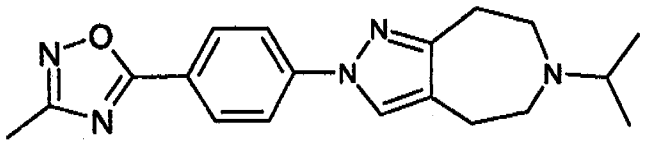
1-{4-[6-(1-Methylethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]phenyl}-2-pyrrolidinone (E14)



To a solution of 1-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 22) (45mg, 0.15mmol) in dichloromethane (3ml) was added acetone (17mg, 0.30mmol) and acetic acid (2 drops). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 20 minutes.

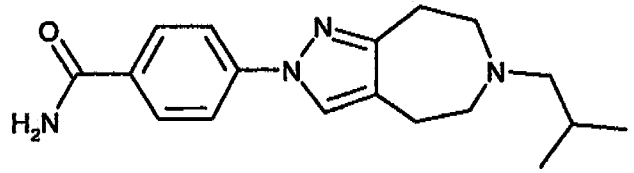
Sodium triacetoxyborohydride (64mg, 0.30mmol) was added and stirring continued for 22 hours. A further 2eq. of acetone (17mg, 0.30mmol) was added, and after a further 20 minutes a further 2eq. of sodium triacetoxyborohydride (64mg, 0.30mmol) was added and stirring continued for 3 hours. The resulting crude mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo*. Crude product was triturated with ether, filtered then triturated with ethyl acetate to afford the title compound (E14). MS (ES+) m/e 339 $[M+H]^+$.

Example 15
6-(1-Methylethyl)-2-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (E15)



To a solution of 2-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-d]azepine (may be prepared as described in Description 35) (31mg, 0.10mmol) in dichloromethane (4ml) was added acetone (24mg, 0.42mmol) and acetic acid (3 drops). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 20minutes. Sodium triacetoxyborohydride (89mg, 0.42mmol) was added and stirring continued overnight. The resulting crude mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo*. Crude product was purified further by column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol/ dichloromethane (0-1%). Resulting crude product was purified further by column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol/ dichloromethane (0-1%) to afford the title compound (E15). MS (ES+) m/e 338 $[M+H]^+$.

Example 16
4-[6-(2-Methylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]benzamide (E16)

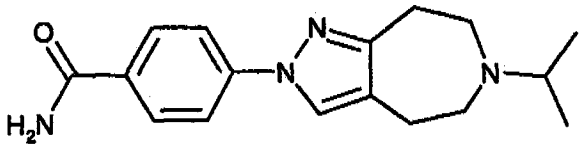


To a solution of 4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-yl)benzamide (may be prepared as described in Description 37) (31mg, 0.12mmol) in dichloromethane (3ml)

was added 2-methylpropanal (17mg, 0.24mmol) and acetic acid (2drops). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 20minutes. Sodium triacetoxyborohydride (51mg, 0.24mmol) was added and stirring continued for 2 hours. The resulting crude mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (E16). MS (ES+) m/e 313 $[M+H]^+$.

Example 17

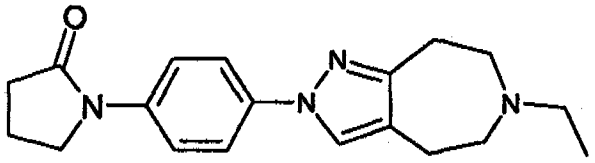
4-[6-(1-Methylethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]benzamide (E17)



To a solution of 4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-yl)benzamide (may be prepared as described in Description 37) (31mg, 0.12mmol) in dichloromethane (3ml) was added acetone (14mg, 0.24mmol) and acetic acid (2 drops). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 20 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (51mg, 0.24mmol) was added and stirring continued for 2 hours. A further 6eq. of acetone was added and stirring continued over the weekend. Methanol was added and the crude mixture was purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo*. The crude product was triturated with ether and filtered to afford the title compound (E17). MS (ES+) m/e 299 $[M+H]^+$.

Example 18

1-[4-(6-Ethyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone (E18)

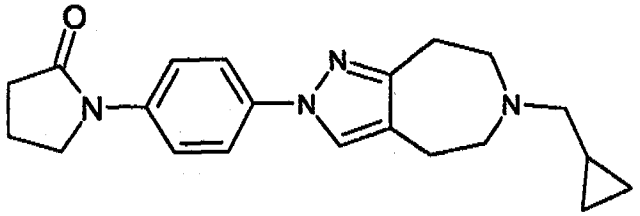


To a solution of 1-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 22) (50mg, 0.17mmol) in ethanol (5ml) was added potassium carbonate (70mg, 0.51mmol) and iodoethane (53mg, 0.34mmol). The resulting mixture was heated at reflux, under argon, for 18 hours. A further 3eq. of potassium carbonate in ethanol (2ml) was added, and stirring continued over the weekend. Reaction was removed from heat and ethanol (~20ml) was added. Reaction was purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M

ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo*. The resulting crude product was purified further by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of methanol in dichloromethane (100:1-10:1) to afford the title compound (E18). MS (ES+) m/e 325 $[M+H]^+$.

Example 19

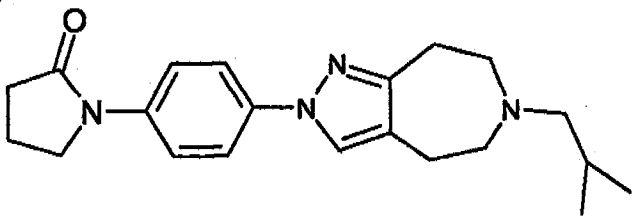
1-{4-[6-(Cyclopropylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]phenyl}-2-pyrrolidinone (E19)



To a solution of 1-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 22) (55mg, 0.10mmol) in dichloromethane (5ml) was added cyclopropylacetaldehyde (26mg, 0.30mmol) and acetic acid (3 drops). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 20 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (64mg, 0.30mmol) was added and stirring continued for 18 hours. The resulting crude mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were collected and solvent evaporated *in vacuo*. Crude product was triturated with ethyl acetate to afford the title compound (E19). MS (ES+) m/e 351 $[M+H]^+$.

Example 20

1-{4-[6-(2-Methylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]phenyl}-2-pyrrolidinone (E20)

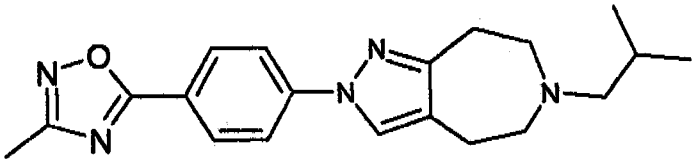


To a solution of 1-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 22) (55mg, 0.10mmol) in dichloromethane (5ml) was added 2-methylpropanal (27mg, 0.30mmol) and acetic acid (3 drops). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 20 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (64mg, 0.30mmol) was added and stirring continued for 18 hours. The resulting crude mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M ammonia/ methanol. The basic

fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo*. Crude product was triturated with ethyl acetate to afford the title compound (E20). MS (ES+) m/e 353 $[M+H]^+$.

Example 21

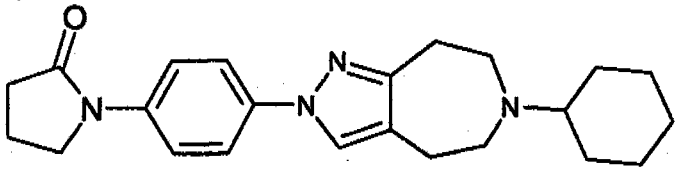
2-[4-(3-Methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-6-(2-methylpropyl)-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (E21)



To a solution of 2-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-d]azepine (may be prepared as described in Description 35) (31mg, 0.10mmol) in dichloromethane (4ml) was added 2-methylpropanal (30mg, 0.42mmol) and acetic acid (3 drops). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 20 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (89mg, 0.42mmol) was added and stirring continued overnight. The resulting crude mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated in vacuo. Crude product was purified further by column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol in dichloromethane (0-1%) to afford the title compound (E21). MS (ES+) m/e 352 $[M+H]^+$.

Example 22

1-[4-(6-Cyclohexyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone (E22)

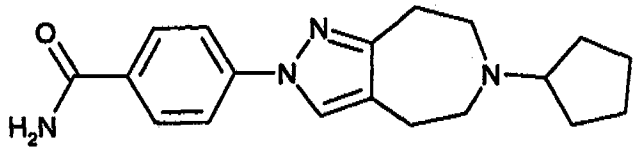


To a solution of 1-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 22) (45mg, 0.15mmol) in dichloromethane (3ml) was added cyclohexanone (29mg, 0.30mmol) and acetic acid (2 drops). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 20 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (64mg, 0.30mmol) was added and stirring continued for 22 hours. A further 2eq. of cyclohexanone (29mg, 0.30mmol) was added, and after a further 20 minutes a further 2eq. of sodium triacetoxyborohydride (64mg, 0.30mmol) was added and stirring continued for 3 hours. The resulting crude mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then with

2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (E22). MS (ES+) m/e 379 $[M+H]^+$.

Example 23

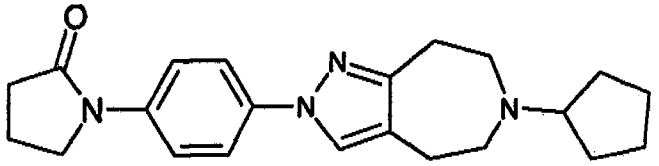
4-(6-Cyclopentyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzamide (E23)



To a solution of 4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-yl)benzamide (may be prepared as described in Description 37) (31mg, 0.12mmol) in dichloromethane (3ml) was added cyclopentanone (20mg, 0.24mmol) and acetic acid (2 drops). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 20 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (51mg, 0.24mmol) was added and stirring continued for 2 hours. A further 6eq. of cyclopentanone was added and stirring continued over the weekend. Methanol was added and the crude mixture was purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (E23). MS (ES+) m/e 325 $[M+H]^+$.

Example 24

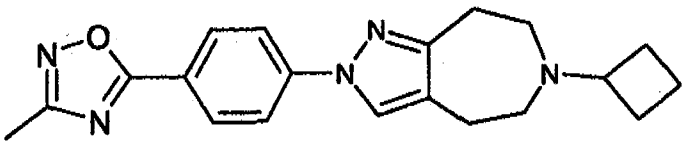
1-[4-(6-Cyclopentyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone (E24)



To a solution of 1-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-yl)phenyl]-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 22) (45mg, 0.15mmol) in dichloromethane (3ml) was added cyclopentanone (26mg, 0.30mmol) and acetic acid (2 drops). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 20 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (64mg, 0.30mmol) was added and stirring continued for 1.5 hours. The resulting crude mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo*. Crude product was triturated with ether to afford the title compound (E24). MS (ES+) m/e 365 $[M+H]^+$.

Example 25

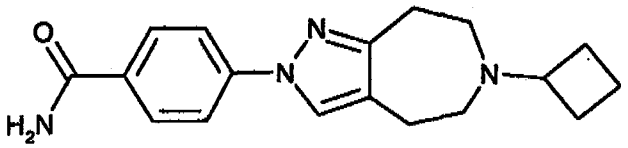
6-Cyclobutyl-2-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (E25)



To a solution of 2-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-d]azepine (prepared as described in Description 35) (31mg, 0.10mmol) in dichloromethane (4ml) was added cyclobutanone (30mg, 0.42mmol) and acetic acid (3 drops). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 20 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (89mg, 0.42mmol) was added and stirring continued overnight. The resulting crude mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (E25). MS (ES+) m/e 350 $[M+H]^+$.

Example 26

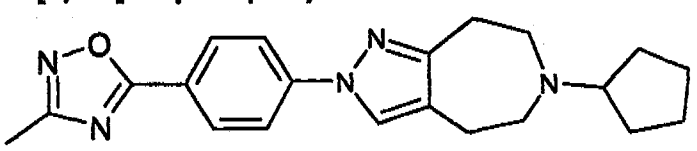
4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzamide (E26)



To a solution of 4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-yl)benzamide (may be prepared as described in Description 37) (31mg, 0.12mmol) in dichloromethane (3ml) was added cyclobutanone (17mg, 0.24mmol) and acetic acid (2 drops). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 20 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (51mg, 0.24mmol) was added and stirring continued for 2 hours. Methanol was added and the crude mixture was purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (E26). MS (ES+) m/e 311 $[M+H]^+$.

Example 27

6-Cyclopentyl-2-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (E27)

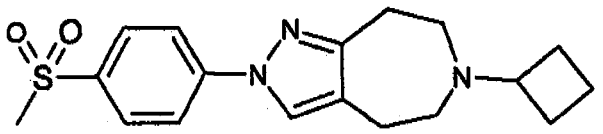


To a solution of 2-[4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-d]azepine (may be prepared as described in Description 35) (31mg, 0.10mmol) in dichloromethane (4ml) was added cyclopentanone (35mg,

0.42mmol) and acetic acid (3 drops). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 20 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (89mg, 0.42mmol) was added and stirring continued overnight. The resulting crude mixture was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (E27). MS (ES+) m/e 364 $[M+H]^+$.

Example 28

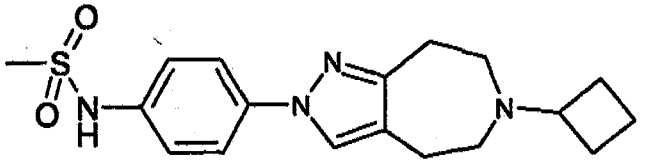
6-Cyclobutyl-2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (E28)



To a solution of 2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 38) (4mg, 0.014mmol) in dichloromethane (2ml) was added cyclobutanone (7mg, 0.096mmol) and acetic acid (1 drop). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 20 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (20mg, 0.096mmol) was added and stirring continued overnight. The resulting reaction mixture was diluted with methanol and purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (E28). MS (ES+) m/e 346 $[M+H]^+$.

Example 29

***N*-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]methanesulfonamide (E29)**

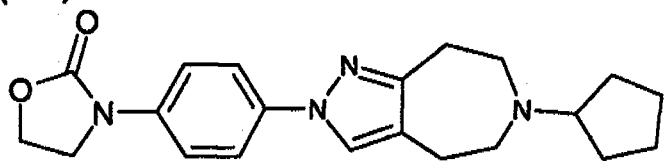


To a solution of *N*-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]methanesulfonamide (may be prepared as described in Description 40) (12mg, 0.04mmol) in dichloromethane (2ml) was added cyclobutanone (14mg, 0.20mmol) and acetic acid (1 drop). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 30minutes. Sodium triacetoxyborohydride (42mg, 0.20mmol) was added and stirring continued for 1 hour. The resulting reaction mixture was diluted with methanol and purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M ammonia/ methanol. The

basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (E29). MS (ES+) m/e 361 $[M+H]^+$.

Example 30

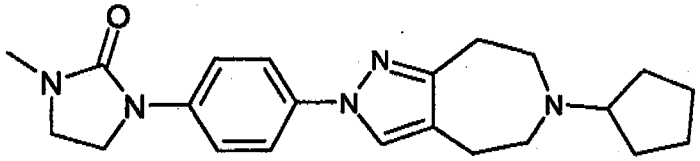
3-[4-(6-Cyclopentyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (E30)



To a solution of 3-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (may be prepared as described in Description 27) (35mg, 0.12mmol) in dichloromethane (4ml) was added cyclopentanone (40mg, 0.47mmol) and acetic acid (3 drops). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 20 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (42mg, 0.20mmol) was added and stirring continued overnight. The reaction was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo* to afford the title compound (E30). MS (ES+) m/e 367 $[M+H]^+$.

Example 31

1-[4-(6-Cyclopentyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-3-methyl-2-imidazolidinone (E31)

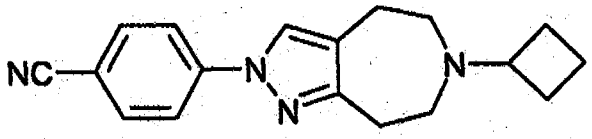


To a solution of 1-methyl-3-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-2-imidazolidinone (may be prepared as described in Description 29) (21mg, 0.07mmol) in dichloromethane (3ml) was added cyclopentanone (23mg, 0.27mmol) and acetic acid (2 drops). The resulting mixture was stirred at room temperature, under argon, for 40 minutes. Sodium triacetoxyborohydride (42mg, 0.20mmol) was added and stirring continued for 4 hours. A further 4eq. of cyclopentanone was added, and after a further 20 minutes a further 4eq. of sodium triacetoxyborohydride was added and stirring continued overnight. The reaction was diluted with methanol and then purified by SCX, eluting with methanol and then with 2M ammonia/ methanol. The basic fractions were combined and solvent evaporated *in vacuo*. The resulting crude product was purified further by column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of 2M ammonia in

methanol/ dichloromethane (0-4%) to afford the title compound (E31). MS (ES+) m/e 380 $[M+H]^+$.

Example 32

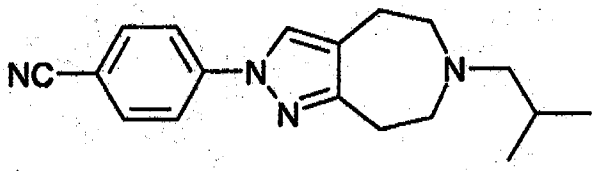
4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzonitrile (E32)



4-(5,6,7,8-Tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzonitrile (may be prepared as described in Description 11) (assumed 0.148mmol) was dissolved in dichloromethane (2ml) and acetic acid (2 drops). Cyclobutanone (17µl, 0.22mmol) and sodium triacetoxyborohydride (47mg, 0.22mmol) were added and the mixture stirred at room temperature for 1 hour. Methanol was added and the solution poured onto a 2g SCX column which was eluted with methanol then 2M ammonia in methanol. The basic fractions were evaporated and the residue purified by flash chromatography eluting with 0 - 5% 2M ammonia in methanol/dichloromethane to give the title compound (E32).

Example 33

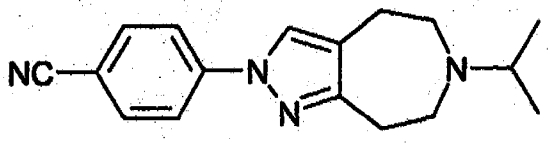
4-[6-(2-Methylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]benzonitrile (E33)



The title compound was prepared using an analogous process to that described in Example 32. MS (ES+) m/e 295 $[M+H]^+$

Example 34

4-[6-(1-Methylethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]benzonitrile (E34)

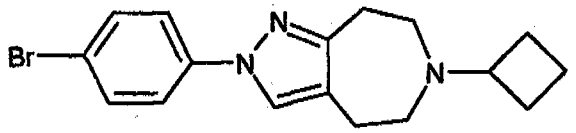


4-(5,6,7,8-Tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)benzonitrile (may be prepared as described in Description 11) (assumed 0.148mmol) was dissolved in dichloromethane

(2ml) and acetic acid (2 drops). Acetone (16µl, 0.22mmol) and sodium triacetoxyborohydride (47mg, 0.22mmol) were added and the mixture stirred at room temperature for 2 hours. Further aliquots of acetone (32µl, 0.44mmol) and sodium triacetoxyborohydride (47mg, 0.22mmol) were added and stirring continued for a further 70 hours. Methanol was added and the solution poured onto a 2g SCX column which was eluted with methanol then 2M ammonia in methanol. The basic fractions were evaporated and the residue purified by flash chromatography eluting with 0 - 5% 2M ammonia in methanol/dichloromethane to afford the title compound (E34).

Example 35

2-(4-Bromophenyl)-6-cyclobutyl-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (E35)



Method A

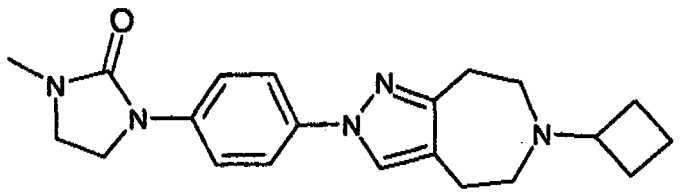
A mixture of 6-cyclobutyl-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 31) (110mg, 0.58mmol), 4-bromophenylboronic acid (233mg, 1.16mmol; commercially available from e.g. Aldrich), copper acetate (315mg, 1.74mmol), pyridine (94µl, 1.16mmol) and molecular sieves (4Å, 400mg) in dichloromethane (5ml) was stirred open to the atmosphere for 60 hours. Crude mixture was then filtered through a pad of celite and washed with methanol. After evaporation *in vacuo* the residue was purified by SCX cartridge followed by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (0-5%) to afford the title compound (E35). MS (ES+) m/e 346 and 348 $[M+H]^+$. The column also afforded a mixture of the title compound and its regioisomer 1-(4-bromophenyl)-6-cyclobutyl-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine in a 3:1 mixture.

Method B

A mixture of 6-cyclobutyl-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 31) (640mg, 3.35mmol), 4-bromophenylboronic acid (1.35g, 6.7mmol), copper acetate (1.82g, 10mmol), pyridine (540µl, 6.7mmol) and molecular sieves (4Å, 2.4g) in dichloromethane (30ml) was stirred open to the atmosphere for 60 hours. Crude mixture was then filtered through a pad of celite and washed with methanol. After evaporation *in vacuo* the residue was purified by SCX cartridge followed by column chromatography on silica gel eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (0-5%). Product was further purified by chromatography on reverse phase silica gel eluting with a mixture of acetonitrile in water (5-100%). MS (ES+) m/e 346 and 348 $[M+H]^+$.

Example 36

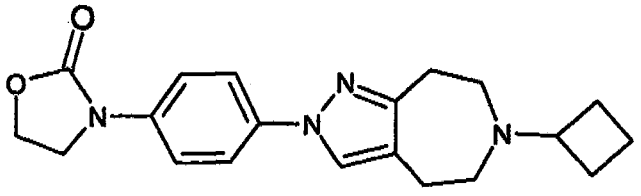
1-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-3-methyl-2-imidazolidinone (E36)



A 3:1 mixture of 2-(4-bromophenyl)-6-cyclobutyl-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine and 1-(4-bromophenyl)-6-cyclobutyl-1,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 35, method A) (53mg, 0.15mmol) in dioxane (5ml) was treated with 1-methyl-2-imidazolidinone (30mg, 0.30mmol), potassium carbonate (62mg, 0.45mmol), copper (I) iodide (9.5mg, 0.05mmol) and *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine (6µl, 0.05mmol). The mixture was heated to reflux for 15 hours. The same amounts again of 1-methyl-2-imidazolidinone, potassium carbonate, copper (I) iodide and *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine were added and the mixture heated to reflux for 20 hours. The same amounts again of 1-methyl-2-imidazolidinone, potassium carbonate, copper (I) iodide and *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine were added and the mixture heated to reflux for 60 hours. The crude mixture was then transferred to a microwave vial, the same amounts of 1-methyl-2-imidazolidinone, potassium carbonate, copper (I) iodide and *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine were added and the mixture heated in the microwave at 150 °C for 4 hours. Mixture was purified by SCX cartridge, followed by Mass Directed Autopreparation and chromatography on silica gel, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (0-5%) to afford the title compound (E36). MS (ES+) m/e 366 $[M+H]^+$.

Example 37

3-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (E37)

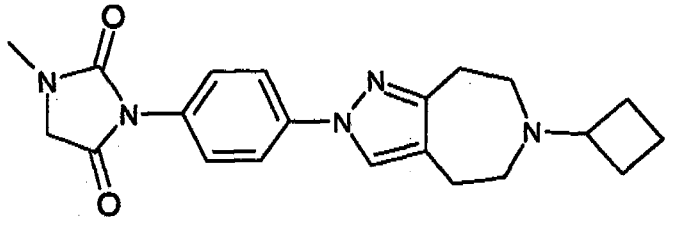


A mixture of 2-(4-bromophenyl)-6-cyclobutyl-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 35) (42mg, 0.12mmol), 2-oxazolidinone (21mg, 0.24mmol), potassium carbonate (50mg, 0.36mmol), copper (I) iodide (8.0mg, 0.04mmol) and *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine (5µl, 0.04mmol) in dioxane (1.5ml) was heated in the microwave (high absorption) at 100 °C for 30 minutes. The same amounts again of 2-oxazolidinone, potassium carbonate, copper (I) iodide and

N,N'-dimethyl-1,2-ethanediamine were added and the mixture heated in the microwave at 150 °C for 4 hours. The reaction mixture was evaporated *in vacuo*, then purified by SCX cartridge, followed by Mass Directed Autopreparation to afford the title compound (E37). MS (ES+) m/e 353 $[M+H]^+$.

Example 38

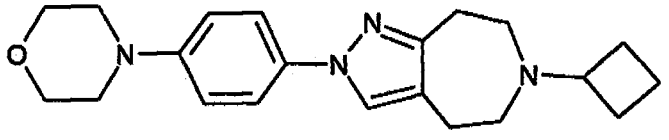
3-[4-(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-1-methyl-2,4-imidazolidinedione (E38)



A mixture of 2-(4-bromophenyl)-6-cyclobutyl-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 35) (80mg, 0.23mmol), 1-methylhydantoin (52mg, 0.46mmol), potassium carbonate (95mg, 0.7mmol), copper (I) iodide (13mg, 0.07mmol) and *N,N'*-dimethyl-1,2-ethanediamine (8µl, 0.07mmol) in dioxane (2ml) was heated in the microwave (normal absorption) at 150 °C for 2 hours. The reaction mixture was purified by SCX cartridge, followed by Mass Directed Autopreparation and column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (0-5%) to afford the title compound (E38). MS (ES+) m/e 380 $[M+H]^+$.

Example 39

6-Cyclobutyl-2-[4-(4-morpholinyl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (E39)

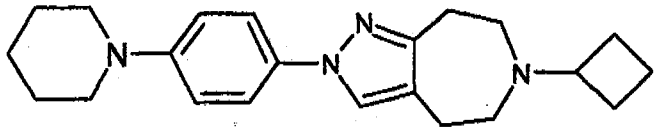


A mixture of 2-(4-bromophenyl)-6-cyclobutyl-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Example 35) (80mg, 0.23mmol), morpholine (40µl, 0.46mmol), cesium carbonate (115mg, 0.35mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (10mg, 0.01mmol) and (9,9-dimethyl-9*H*-xanthene-4,5-diyl)bis(diphenylphosphane) (20mg, 0.035mmol) in dioxane (2ml) was heated in the microwave (normal absorption) at 100 °C for 2 hours. The same amounts again of morpholine, cesium carbonate, tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and (9,9-dimethyl-9*H*-xanthene-4,5-diyl)bis(diphenylphosphane) were added and the mixture

heated in the microwave at 150 °C for 2 hours. The reaction mixture was purified by SCX cartridge, followed by Mass Directed Autopreparation and column chromatography on silica gel, eluting with a mixture of 2M ammonia in methanol / dichloromethane (0-5%) to afford the title compound (E39). MS (ES+) m/e 353 $[M+H]^+$.

Example 40

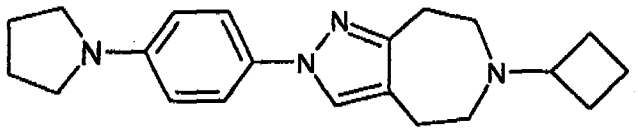
6-Cyclobutyl-2-[4-(1-piperidinyl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (E40)



To a solution of 2-[4-(1-piperidinyl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 43) (42mg, 0.14mmol) in dichloromethane (4ml) was added cyclobutanone (30µl, 0.42mmol) followed by acetic acid (3 drops). The mixture was stirred at room temperature for 50min, then treated with sodium triacetoxyborohydride (89mg, 0.42mmol). The mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours, then it was diluted with methanol and purified by SCX cartridge to afford the title compound (E40). MS (ES+) m/e 351 $[M+H]^+$.

Example 41

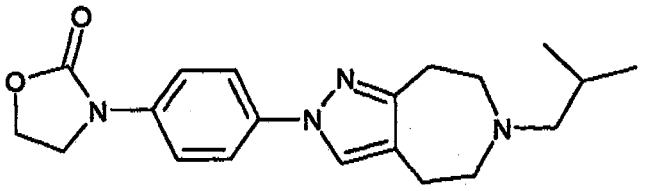
6-Cyclobutyl-2-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (E41)



To a solution of 2-[4-(1-pyrrolidinyl)phenyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 45) (25mg, 0.09mmol) in dichloromethane (4ml) was added cyclobutanone (30µl, 0.45mmol) followed by acetic acid (3 drops). The mixture was stirred at room temperature for 30min, then treated with sodium triacetoxyborohydride (95mg, 0.45mmol). The mixture was stirred at room temperature for 4 hours, then it was diluted with methanol and purified by SCX cartridge to afford the title compound (E41). MS (ES+) m/e 337 $[M+H]^+$.

Example 42

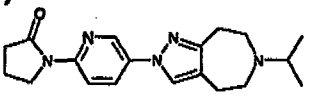
3-{4-[6-(2-Methylpropyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]phenyl}-1,3-oxazolidin-2-one (E42)



To a solution of 3-[4-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)phenyl]-1,3-oxazolidin-2-one (may be prepared as described in Description 27) (35mg, 0.12mmol) in dichloromethane (4ml) was added 2-methylpropanal (35mg, 0.48mmol) followed by acetic acid (3 drops). The mixture was stirred at room temperature for 20min, then treated with sodium triacetoxyborohydride (102mg, 0.48mmol). The mixture was stirred at room temperature for 20 hours, then it was diluted with methanol and purified by SCX cartridge to afford the title compound (E42). MS (ES+) m/e 355 $[M+H]^+$.

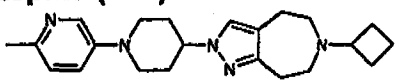
Example 43

1-{5-[6-(1-Methylethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]-2-pyridinyl}-2-pyrrolidinone (E43)



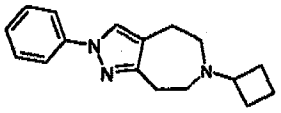
A solution of 1-[5-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)-2-pyridinyl]-2-pyrrolidinone (may be prepared as described in Description 19) (37 mg, 0.12 mmol) in dichloromethane (2.5 ml) was treated with acetone (0.018 ml, 0.25 mmol) and then stirred under Argon for 20 min and then treated with sodium triacetoxyborohydride (53 mg, 0.25 mmol) and the resulting mixture stirred under Argon at room temperature for 16.5 hours. 2 hours later, more acetone (2 eq) was then added, followed 5 min later by more sodium triacetoxyborohydride (2 eq) and the mixture stirred under Argon at room temperature for 5 hours. The mixture was then diluted with methanol and then purified by SCX eluting with methanol and then 2M ammonia in methanol to give a 73:27 (by LCMS DAD) 88:12 (by LCMS ELSD) mixture of 1-{5-[6-(1-methylethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl]-2-pyridinyl}-2-pyrrolidinone hydrochloride (E43) and 1-[5-(5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)-2-pyridinyl]-2-pyrrolidinone (D19) (33 mg). A solution of this mixture in dichloromethane (2.5 ml) was treated with acetone (0.018 ml, 0.25 mmol) under Argon and the mixture stirred for 2-3 min at room temperature. Sodium triacetoxyborohydride (53 mg, 0.25 mmol) was then added and the mixture stirred under Argon at room temperature for 15.75 hours. After an additional 1 hour, more acetone (5 eq) was added followed 5 min later by more sodium triacetoxyborohydride and the mixture stirred at room temperature under Argon for an additional 7.75 h. The mixture was then diluted with methanol and purified by SCX eluting with methanol then methanol/NH_3 (2M). Purified further by SPE (Si) eluting with dichloromethane:methanol 50:1 → 25:1 → 10:1 → 5:1 → 2:1. Purified further by Mass Directed Autopreparation followed by SCX eluting with methanol then methanol/NH_3 (2M) to afford the title product (E43).

Example 44
6-Cyclobutyl-2-[1-(6-methyl-3-pyridinyl)-4-piperidinyl]-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (E44)



1,1-Dimethylethyl 2-[1-(6-methyl-3-pyridinyl)-4-piperidinyl]-4,5,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine-6(2*H*)-carboxylate (may be prepared as described in Description 50) (27 mg, 0.065 mmol) was stirred in trifluoroacetic acid (0.5 ml) / dichloromethane (1 ml) for 2 hours. Mixture was then diluted with methanol and passed through an SCX cartridge. A mixture of the product in dichloromethane (1.3 ml) was treated with cyclobutanone (0.010 ml, 0.13 mmol) followed by sodium triacetoxyborohydride (28 mg, 0.13 mmol) (about 5 min later). The resulting mixture was then stirred under Argon for 17.25 h. After an additional 1.25 hours, more dichloromethane (2.5 ml), cyclobutanone (0.030 ml) and then sodium triacetoxyborohydride (28 mg) were added and the mixture stirred for an additional 3.75 hours and then for an additional 2.5 hours. After a further 1 hour, more cyclobutanone (0.030 ml) followed by sodium triacetoxyborohydride (2 eq) were added and the resulting mixture left at room temperature under Ar for 16.75 hours. Then dichloromethane (2 ml) was added. Methanol was then added and the mixture purified by SCX eluting with methanol and then methanol / ammonia (2M). This material was purified by Mass Directed Autopreparation to give a product which was purified further by SCX eluting with methanol and then methanol / 2M NH_3 in methanol to afford the title compound (E44).

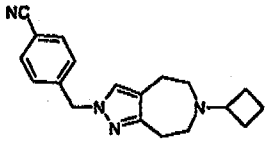
Example 45
6-Cyclobutyl-2-phenyl-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-d]azepine (E45)



To a suspension of 2-phenyl-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-d]azepine (may be prepared as described in Description 46) (39 mg, 0.18 mmol) in dichloromethane (4ml) was added 3 drops of acetic acid, cyclobutanone (28 µl, 0.36mmol) and sodium triacetoxyborohydride (77mg, 0.36mmol). The resulting mixture was allowed to stir at room temperature for 1 hour. The resulting reaction mixture was acidified with 2M hydrochloric acid and applied to an pre equilibrated 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 title product (E45); MS (ES+) m/e 268 $[M+H]^+$as a 95:5 mixture of the title compound and 7-cyclobutyl-2-phenyl-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-c]azepine.

Example 46

4-[(6-Cyclobutyl-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo[3,4-*d*]azepin-2(4*H*)-yl)methyl]benzonitrile (E46)



6-Cyclobutyl-2,4,5,6,7,8-hexahydropyrazolo[3,4-*d*]azepine (may be prepared as described in Description 31) (0.03, 0.16 mmol) in dimethylformamide (2ml) was treated with sodium hydride (60% dispersion in oil) (0.007g, 0.172mmol). After 20 minutes 4-(bromomethyl)benzonitrile (0.037g, 0.172mmol) was added and the mixture was then heated at 70°C for 18 hours. The reaction was then cooled to room temperature, diluted with methanol and applied to a SCX ion exchange cartridge and washed with methanol and then 2M solution of ammonia in methanol. The ammonia containing fractions were then combined and reduced and the resulting crude residue was chromatographed on silica gel eluting with a 2:98 mixture of 2M ammonia in methanol and dichloromethane to furnish the title compound (E46); (MS (ES+): $[M+H]^+$ at *m/z* 307.1

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

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-4M leupeptin (acetyl-leucyl-leucyl-arginal; Sigma L2884), 25μg/ml bacitracin (Sigma B0125), 1mM phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF) and 2x10e-6M pepstatin 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), supplemented with 10e-4M leupeptin (acetyl-leucyl-leucyl-arginal;

Sigma L2884) and 25μg/ml bacitracin (Sigma B0125), either by vortexing for 5 seconds, followed by homogenisation in a Dounce homogeniser (10-15 strokes) or by forcing it through a 10 or 20 ml syringe with no needle against the tube bottom, then through a 0.6mm needle using a 20 or 50 ml syringe. 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 guanosine 5' diphosphate (GDP) (Sigma) 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 and a 10μM final concentration of GDP, and incubating at room temperature for 60 minutes on a roller;

(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 counted on a Viewlux counter using a 613/55 filter for 5 min/plate. Prior to reading the plate, this is centrifuged for 5 min at 1500 rpm. 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

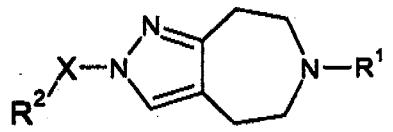
The hydrochloride salts of the compounds of Examples E1-E34 and E336-E46 were tested in the histamine H3 functional antagonism assay. The results are expressed as functional pK_i (fpK_i) values. A functional pKi is the negative logarithm of the antagonist equilibrium dissociation constant as determined in the H3 functional antagonist assay using membrane prepared from cultured H3 cells. The results given are averages of a number of experiments. All of the hydrochloride salts tested exhibited antagonism > 6.5 fpK_i, more particularly the hydrochloride salts of Examples E9-E10, E12-E15, E18, E20, E24-E25, E27, E30-E31, E36-E37, E39, E42 and E44 exhibited antagonism > 9.0 fpK_i. Most particularly, the hydrochloride salts of Examples E13, E18 and E36-E37 exhibited antagonism > 9.5 fpK_i.

The hydrochloride salts of the compounds of Examples E1-E34 and E336-E46 were tested in the histamine H1 functional antagonist assay. Again, the results are expressed as functional pK_i (fpK_i) values and are averages of a number of experiments. All compounds tested exhibited antagonism < 6.0 fpK_i.

81
82

CLAIMS

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



(I)

wherein:
R^1 represents $-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{3-7}$ cycloalkyl or $-CH_2-C_{3-7}$ cycloalkyl, wherein said cycloalkyl groups may be optionally substituted by C_{1-3} alkyl;
X represents bond or $-CH_2-$,
R^2 represents -aryl, -aryl-aryl, -aryl-heteroaryl, -aryl-heterocyclyl, -heteroaryl, -heteroaryl-aryl, -heteroaryl-heteroaryl, -heteroaryl-heterocyclyl, -heterocyclyl, -heterocyclyl-aryl, -heterocyclyl-heteroaryl or -heterocyclyl-heterocyclyl;
wherein said 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 halogen, hydroxy, cyano, nitro, =O, C_{1-6} alkyl, haloC_{1-6} alkyl, -O-haloC_{1-6} alkyl, -O-C_{1-6} alkyl, -C_{1-6} alkyl-O-C_{1-6} alkyl, $-CO_2R^4$, $-COR^4$, $-C_{1-6}$ alkyl-COR^4, $-SR^4$, $-SO_2R^4$, $-SOR^4$, $-OSO_2R^4$, - C_{1-6} alkyl-SO_2R^4, -C_{1-6} alkyl-$NR^4SO_2R^5$, -C_{1-6} alkyl-$SO_2NR^4R^5$, $-NR^4R^5$, $-C_{1-6}$ alkyl-NR^4R^5, $-C_{3-8}$ cycloalkyl-NR^4R^5, $-CONR^4R^5$, $-NR^4COR^5$, $-C_{1-6}$ alkyl-NR^4COR^5, $-C_{1-6}$ alkyl-$CONR^4R^5$, $-NR^4SO_2R^5$, $-OCONR^4R^5$, $-NR^4CO_2R^5$, $-NR^6CONR^4R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$ (wherein R^4, R^5 and R^6 independently represent hydrogen, C_{1-6} alkyl, or wherein $-NR^4R^5$ may represent a nitrogen containing heterocyclyl group); and
wherein R^4, R^5 and R^6 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 halogen, hydroxy, cyano, amino, nitro and =O; or solvates thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein X represents a bond.

3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein R^2 represents -aryl, -aryl-heterocyclyl, -aryl-heteroaryl, -heteroaryl-heterocyclyl and -heterocyclyl-heteroaryl.

4. A compound according to claim 3, wherein R^2 represents -aryl-heterocyclyl or -heteroaryl-heterocyclyl.

5. A compound according to any preceding claim, wherein the substituents on the aryl, heteroaryl or heterocyclyl groups of R^2 are selected from halogen, hydroxy, cyano, nitro, =O, C_{1-6} alkyl, haloC_{1-6} alkyl, -O-haloC_{1-6} alkyl, -O-C_{1-6} alkyl, $-SO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $-NR^4COR^5$, $-NR^4SO_2R^5$ or $-SO_2NR^4R^5$.

82/83

6. A compound according to any preceding claim, wherein R^4, R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen and C_{1-3} alkyl.

7. A compound according to claim 1 which is a compound of formula E1-E46 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. A pharmaceutical composition which comprises the compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 7 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

9. A compound as defined in any one of claims 1 to 7 for use in therapy.

10. A compound as defined in any one of claims 1 to 7 for use in the treatment of neurological diseases.

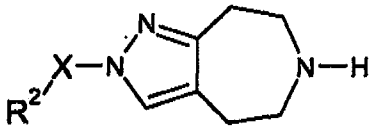
11. Use of a compound as defined in any one of claims 1 to 7 in the manufacture of a medicament for the treatment of neurological diseases.

12. A method of treatment of neurological diseases which comprises administering to a host in need thereof an effective amount of a compound of formula (I) as defined in any one of claims 1 to 7 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. 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 7 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier.

14. A process for the preparation of the compound of formula (I) as defined in claim 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which process comprises:

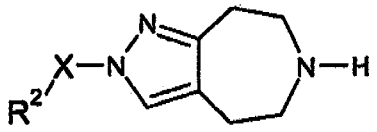
(a) reacting a compound of formula (II)



(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_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl or CH-C_{3-7} cycloalkyl, wherein the cycloalkyl groups may be optionally substituted by C_{1-3} alkyl; or

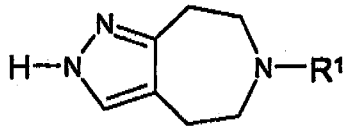
(b) reacting a compound of formula (II)



(II)

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

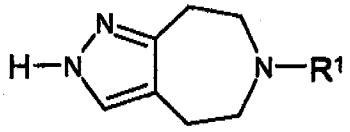
(c) reacting a compound of formula (VI)



(VI)

wherein R^1 is as defined in claim 1, with a compound of formula R^2-X-$B(OH)_2$ wherein R^2 is aryl, aryl-aryl, aryl-heteroaryl, aryl-heterocyclyl, heteroaryl, heteroaryl-aryl, heteroaryl-heteroaryl or heteroaryl-heterocyclyl and X is a bond; or

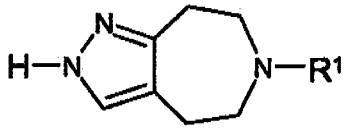
(d) reacting a compound of formula (VI)



(VI)

wherein R^1 is as defined in claim 1, with a compound of formula R^2-X-L^1 wherein R^2 is as defined in claim 1, wherein X is a bond, and wherein L^1 is a suitable leaving group such as a halogen; or

(e) reacting a compound of formula (VI)



(VI)

wherein R^1 is as defined in claim 1, with a compound of formula R^2-X-L^1 wherein R^2 is as defined in claim 1, wherein X is $-CH_2-$, and wherein L^1 is a suitable leaving group such as a halogen; or

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

(g) interconversion from one compound of formula (I) to another.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/006613

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/55 A61P25/28

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, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/13508 A (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD; TSUKAMOTO, MASAMITSU; GUPTO, SANDEEP; WU,) 16 March 2000 (2000-03-16) cited in the application claims 1-3 page 1, lines 1-5	1-6
A	WO 03/104235 A (NOVO NORDISK A/S) 18 December 2003 (2003-12-18) page 1, lines 1-9 page 2, lines 9-14 claims 1-18,30-33	1-14
A	WO 2004/018432 A (ELI LILLY AND COMPANY; GADSKI, ROBERT, ALAN; HIPSKIND, PHILIP, ARTHUR;) 4 March 2004 (2004-03-04) page 1, lines 4-6,13-19 claims 1-11,14,15	1-14

☐ 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
1 September 2006	26/09/2006

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	Marzi, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/006613

85
86

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 12 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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/EP2006/006613

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0013508 A	16-03-2000	AU 6018799 A	27-03-2000
		BR 9913503 A	29-01-2002
		CN 1325267 A	05-12-2001
		EP 1111993 A1	04-07-2001
		ID 28692 A	28-06-2001
		JP 2002524399 T	06-08-2002
		US 6573218 B1	03-06-2003
WO 03104235 A	18-12-2003	AU 2003229535 A1	22-12-2003
		EP 1513842 A1	16-03-2005
		JP 2005529942 T	06-10-2005
WO 2004018432 A	04-03-2004	AU 2003256793 A1	11-03-2004
		EP 1539704 A1	15-06-2005
		JP 2006500376 T	05-01-2006

87
88

DERIVADOS DE PIRAZOLO[3,4-D]AZEPINA COMO ANTAGONISTAS DE HISTAMINA H3

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

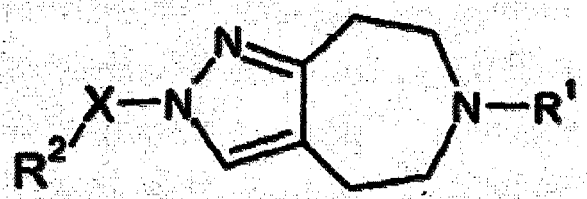
El documento WO 2004/05639 (Glaxo Goup Ltd.) describe una serie de derivados de benzazepina y su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos. WO 2004/013144 (Pharmacia Italia S.P.A.) describe una serie de biciclo-pirazoles, que se reclaman por ser útiles en el tratamiento de enfermedades enlazadas a proteína cinasas des-reguladas. WO 2004008837 y WO200013508 (Ishihara Sangyo Kaisha Ltd.) describe derivados de benceno reclamados por ser útiles como herbicidas. JP2001220390 describe derivados de pirazol útiles como inhibidores del canal de calcio y producción de IL-2.

El receptor de histamina H3 se expresa predominantemente en el sistema nervioso central mamífero (CNS), con expresión mínima en los tejidos periféricos excepto en algunos nervios simpáticos (Leurs et al., (1998), Trends Pharmacol. Sci. 19, 177-183). Activación de receptores de H3 por agonistas selectivos o histamina resulta en la inhibición de liberación de

88
89

neurotransmisor de una variedad de diferentes poblaciones de nervio, incluyendo neuronas histaminérgicas y colinérgicas (Schlicker et al., (1994), Fundam. Clin. Pharmacol. 8, 128-137). Además, estudios *in vitro* e *in vivo* han mostrado que los antagonistas de H3 pueden facilitar la liberación de neurotransmisor en las áreas del cerebro tales como la corteza cerebral e hipocampo, relevante a cognición (Onodera et al., (1998), In: The Histamine H3 receptor, ed Leurs and Timmerman, pp 255-267, Elsevier Science B. V.). Además, un número de reportes en la literatura han demostrado las propiedades de incremento cognoscitivo de antagonistas de H3 (por ejemplo, tioperamida, clobenpropit, ciproxifano y GT-2331) en modelos de roedores incluyendo la tarea de elección de cinco puntos, reconocimiento de objeto, laberinto elevado en cruz, adquisición de tarea nueva y evitación pasiva (Giovanni et al., (1999), Behav. Brain Res. 104, 147-155). Estos datos sugieren que los antagonistas novedosos de H3 y/o agonistas inversos tales como la serie actual pueden ser útiles para el tratamiento de lesiones cognoscitivas en enfermedades neurológicas tales como la enfermedad de Alzheimer y trastornos neurodegenerativos relacionados.

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



(I)

en donde:

R^1 representa -alquilo de C_{1-6}, -cicloalquilo de C_{3-7}, o cicloalquilo de CH_2-C_{3-7}, en donde dichos grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo de C_{1-3};

X representa un enlace o -CH_2-,

R^2 representa -arilo, -aril-arilo, -aril-heteroarilo, -aril-heterociclilo, -heteroarilo, -heteroaril-arilo, -heteroaril-heteroarilo, -heteroaril-heterociclilo, -heterociclil-arilo, -heterociclil-heteroarilo o heterociclil-heterociclilo;

en donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, =O, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, -O-haloalquilo de C_{1-6}, -O-alquilo de C_{1-6}, -alquilo C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}, -CO_2R^4, -COR^4, alquilo C_{1-6}-COR^4, -SR^4, -SO_4R^4, -OSO_2R^4, -alquilo C_{1-6}-SO_2R^4, -alquilo C_{1-6}-$NR^4SO_2R^5$, alquilo C_{1-6}-$SO_2NR^4R^5$, -NR^4R^5, alquilo C_{1-6}-NR^4R^5, -cicloalquilo C_{3-8}-NR^4R^5, $CONR^4R^5$, NR^4COR^5, -alquilo C_{1-6}-NR^4COR^5, -alquilo C_{1-6}-$CONR^4R^5$, -$NR^4SO_2R^5$, -$OCONR^4R^5$, -$NR^4CO_2R^5$, -$NR^6CONR^4R^5$ o -$SO_2NR^4R^5$ (en donde R^4, R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, o en donde -NR^4R^5 puede representar un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno), y

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

91
90

hidroxi, ciano, amino, nitro y =O; o sus solvatos.

En un aspecto, R^1 representa cicloalquilo de C_{3-7}, en donde el grupo cicloalquilo se puede sustituir opcionalmente con alquilo de C_{1-3}.

El término 'alquilo de C_{x-y}' como se usa en la presente 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 cicloalquilo de C_{x-y}'como se usa aquí se refiere a un anillo hidrocarburo monocíclico saturado que contiene de x a y átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo de C_{3-7} incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

El término 'halógeno' como se usa en la presente se refiere a un átomo de cloro, bromo o yodo.

El término 'haloalquilo de C_{x-y}' como se usa en la presente se refiere a un grupo alquilo de C_{x-y} como se define aquí en donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con halógeno. Ejemplos de grupos haloalquilo de C_{1-6} incluyen fluoroetilo, trifluorometilo o trifluoro etilo y lo similar.

El término 'arilo' como se usa aquí se refiere a un anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico de C_{6-12} en donde al menos un anillo es aromático. Ejemplos de dichos grupos incluyen fenilo, naftilo o tetrahidronaftenilo y lo similar. En una modalidad, el término 'arilo' se refiere a

un anillo aromático monocíclico de C_{6-12}, particularmente fenilo.

El término 'heteroarilo' como se usa en el presente documento se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros o un anillo aromático de 8-10 miembros fusionado, anillo monocíclico o bicíclico el cual contiene 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, isotiazolilo, 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. En una modalidad, el término 'heteroarilo' se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros que contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre. Más particularmente, el término 'heteroarilo' se refiere a un anillo aromático monocíclico de 5-6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y 1 a 3 otros heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno y azufre.

El término 'heterocicilo' se refiere a un anillo monocíclico de 4-7 miembros o un anillo bicíclico de 8-12 miembros fusionado que puede ser saturado o parcialmente insaturado, anillo monocíclico o bicíclico el cual

contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de dichos anillos monocíclicos incluyen pirrolidinilo, azetidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, 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 anillos bicíclicos incluyen indolinilo, isoindolinilo, benzopiranilo, quinuclidinilo, 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina, tetrahidroisoquinolinilo y lo similar. En una modalidad, el término 'heterociclilo' se refiere a un anillo monocíclico de 4-7 miembros que puede ser saturado o parcialmente insaturado, anillo monocíclico el cual contiene 1 a 4 heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. Más particularmente, el término 'heterociclilo' se refiere a un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno.

El término 'heterociclilo que contiene nitrógeno' se refiere a un anillo monocíclico de 4-7 miembros que puede ser saturado o parcialmente insaturado, anillo monocíclico el cual contiene al menos un átomo de nitrógeno y de 1 a 3 otros heteroátomos seleccionados de oxígeno, nitrógeno o azufre. Ejemplos de grupos heterociclilo que contienen nitrógeno incluyen pirrolidinilo, azetidinilo, pirazolidinilo, oxazolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tiazolidinilo, hidantoinilo, valerolactamilo, tetrahidropiridinilo, tetrahoidropirimidinilo, diazepanilo, azepanilo y lo similar.

En una modalidad, R^1 representa cicloalquilo de C_{3-7} (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo) en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por alquilo de C_{1-3}. En una modalidad más particular, R^1 representa cicloalquilo de C_{3-7} no sustituido (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), particularmente ciclobutilo no sustituido.

En una modalidad alterna, R^1 representa alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, etilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo), particularmente 1-metiletilo o 2 metilpropilo.

En otra modalidad, R^1 representa cicloalquilo de $-CH_2-C_{3-7}$ (por ejemplo, ciclopropilmetilo) en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente sustituido por alquilo de C_{1-3}. Más particularmente, R^1 representa cicloalquilo de $-CH_2-C_{3-7}$ no sustituido, particularmente ciclopropilmetilo.

En otra modalidad, X representa un enlace o $-CH_2-$. Más particularmente, X representa un enlace.

En una modalidad, R^2 representa -arilo, -aril-heterociclilo, -aril-heteroarilo, -heteroaril-heterociclilo, y -heterociclil-heteroarilo.

En una modalidad más particular, los grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, =O, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, -O-haloalquilo de C_{1-6}, -O-alquilo de C_{1-6}, $-SO_4R^4$, $-CONR^4R^5$, $-NR^4COR^5$, $-NR^4SO_2R^5$, o $-SO_2NR^4R^5$. Aún más particularmente, los sustituyentes en los grupos arilo, heteroarilo o

heterociclilo de R^2 se seleccionan de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, =O, alquilo de C_{1-6}, -O-alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, -O-haloalquilo de C_{1-6}, y $-CONR^4R^5$.

En una modalidad, R^4, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-6}. En una modalidad más particular, R^4, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-3}.

En una modalidad adicional, R^2 representa:

-arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como $-CONR^4R^5$ (por ejemplo, -CONHMe, $-CONMe_2$), $-SO_2R^4$ (por ejemplo, $-SO_2Me$), $-NR^4SO_2R^5$ (por ejemplo, $-NHSO_2Me$), ciano o halógeno (por ejemplo, bromo);

-aril-heterociclilo (por ejemplo, fenil-pirrolidinilo, fenil-oxazolidinilo, fenil-imidazolidinilo, fenil-morfolinilo, fenil-piperidinilo) opcionalmente sustituido en el grupo heterociclilo por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes tales como grupos =O y alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

-aril-heteroarilo (por ejemplo, fenil-oxadiazolilo) opcionalmente sustituido por uno más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

-heteroaril-heterociclilo (por ejemplo, piridinil-pirrolidinilo) opcionalmente sustituido en el grupo heterociclilo por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como grupos =O; o

heterociclil-heteroarilo (por ejemplo, piperidinil-piridinilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En modalidades en donde R^2 representa aril-heterociclilo o heteroaril-heterociclilo y el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno, el grupo heterociclilo se puede enlazar al arilo o heteroarilo a través de un átomo de nitrógeno.

En una modalidad más particular, R^2 representa:

-arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como $-CONR^4R^5$ (por ejemplo, $-CONH_2$, -CONHMe, $-CONMe_2$), $-SO_2R^4$ (por ejemplo, $-SO_2Me$), $-NR^4SO_2R^5$ (por ejemplo, $-NHSO_2Me$), ciano o halógeno (por ejemplo, bromo);

-aril-heterociclilo (por ejemplo, fenil-pirrolidin-1-ilo, fenil-1,3-oxazolidin-3-ilo, fenil-imidazolidin-3-ilo, fenil-morfolin-4-ilo, fenil-piperidin-1-ilo) opcionalmente sustituido en el grupo heterociclilo por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes tales como grupos =O (por ejemplo, -fenil-1-pirrolidin-2-ona, -fenil-3-(1,3-oxazolidin-2-ona), -fenil-3-imidazolidin-2-ona, -fenil-3-imidazolidin-2,4-diona) y alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

-aril-heteroarilo (por ejemplo, fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo) opcionalmente sustituido por uno más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

-heteroaril-heterociclilo (por ejemplo, 2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-ilo) opcionalmente sustituido en el grupo heterociclilo por uno o más

sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como grupos =O (por ejemplo, 2-(N-pirrolidin-2-ona)-piridin-5-ilo); o

heterociclil-heteroarilo (por ejemplo, 1-(piridin-3-il)-piperidin-4-ilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

Más particularmente, R^2 representa:

-arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como $-CONR^4R^5$ (por ejemplo, $-CONH_2$, -CONHMe, $-CONMe_2$), $-SO_2R^4$ (por ejemplo, $-SO_2Me$), $-NR^4SO_2R^5$ (por ejemplo, $-NHSO_2Me$), ciano o halógeno (por ejemplo, bromo);

-aril-heterociclilo (por ejemplo, fenil-pirrolidin-1-ilo, fenil-1,3-oxazolidin-3-ilo, fenil-imidazolidin-3-ilo, -fenil-morfolin-4-ilo, fenil-piperidin-1-ilo) opcionalmente sustituido en el grupo heterociclilo por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes tales como grupos =O (por ejemplo, -fenil-1-pirrolidin-2-ona, -fenil-3-(1,3-oxazolidin-2-ona), -fenil-3-imidazolidin-2-ona, -fenil-3-imidazolidin-2,4-diona) y alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo); o

-heteroaril-heterociclilo (por ejemplo, 2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-ilo) opcionalmente sustituido en el grupo heterociclilo por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como grupos =O (por ejemplo, 2-(N-pirrolidin-2-ona)-piridin-5-ilo).

Más particularmente, R^2 representa:

-aril-heterociclilo (por ejemplo, fenil-pirrolidin-1-ilo, fenil-1,3-oxazolidin-3-ilo, fenil-imidazolidin-3-ilo, -fenil-morfolin-4-ilo, fenil-piperidin-1-ilo)

opcionalmente sustituido en el grupo heterociclilo por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes tales como grupos =O (por ejemplo, -fenil-1-pirrolidin-2-ona, -fenil-3-(1,3-oxazolidin-2-ona), -fenil-3-imidazolidin-2-ona, -fenil-3-imidazolidin-2,4-diona) y alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo); o

-heteroaril-heterociclilo (por ejemplo, 2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-ilo) opcionalmente sustituido en el grupo heterociclilo por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como grupos =O (por ejemplo, 2-(N-pirrolidin-2-ona)-piridin-5-ilo).

En un aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 representa -alquilo de C_{1-6}, -cicloalquilo de C_{3-7}, o cicloalquilo de CH_2-C_{3-7}, en donde dichos grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo de C_{1-3};

X representa un enlace o -CH_2-,

R^2 representa -arilo, -aril-arilo, -aril-heterociclilo, -aril-heteroarilo, -heteroaril-heterociclilo, y -heterociclil-heteroarilo;

en donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, =O, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, -O-haloalquilo de C_{1-6}, -O-alquilo de C_{1-6}, -SO_2R^4, -$CONR^4R^5$, -NR^4COR^5, -$NR^4SO_2R^5$ o -$SO_2NR^4R^5$ y

en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de

hidrógeno y alquilo de C_{1-6}.

En una modalidad de este aspecto, R^1 representa cicloalquilo de C_{3-7} no sustituido (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), particularmente ciclobutilo no sustituido.

En una modalidad alterna, R^1 representa alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, etilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo), particularmente 1-metiletilo o 2 metilpropilo.

En otra modalidad de este aspecto, R^1 representa cicloalquilo de $-CH_2-C_{3-7}$ no sustituido, particularmente ciclopropilmetilo.

En una modalidad de este aspecto, los grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, =O, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, -O-haloalquilo de C_{1-6}, y $-CONR^4R^5$.

En una modalidad de este aspecto, R^4, R^5 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-3}.

En una primera modalidad de este aspecto, R^2 representa:

-arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 ó 3) tales como $-CONR^4R^5$ (por ejemplo, $-CONH_2$, -CONHMe, $-CONMe_2$), $-SO_2R^4$ (por ejemplo, $-SO_2Me$), $-NR^4SO_2R^5$ (por ejemplo, $-NHSO_2Me$), ciano o halógeno (por ejemplo, bromo);

-aril-heterociclilo (por ejemplo, fenil-pirrolidinilo, fenil-oxazolidinilo, fenil-imidazolidinilo, fenil-morfolinilo, fenil-piperidinilo)

opcionalmente sustituido en el grupo heterociclilo por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes tales como grupos como grupos =O y alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

-aril-heteroarilo (por ejemplo, fenil-oxadiazolilo) opcionalmente sustituido por uno más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

-heteroaril-heterociclilo (por ejemplo, piridinil-pirrolidinilo) opcionalmente sustituido en el grupo heterociclilo por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como grupos =O; o

heterociclil-heteroarilo (por ejemplo, piperidinil-piridinilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

En modalidades en donde R^2 representa aril-heterociclilo o heteroaril-heterociclilo y el grupo heterociclilo es un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno, el grupo heterociclilo se puede enlazar al arilo o heteroarilo a través de un átomo de nitrógeno.

En una modalidad más particular de este aspecto, R^2 representa:

-arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como $-CONR^4R^5$ (por ejemplo, $-CONH_2$, -CONHMe, $-CONMe_2$), $-SO_2R^4$ (por ejemplo, $-SO_2Me$), $-NR^4SO_2R^5$ (por ejemplo, $-NHSO_2Me$), ciano o halógeno (por ejemplo, bromo);

-aril-heterociclilo (por ejemplo, -fenil-pirrolidin-1-ilo, -fenil-1,3-oxazolidin-3-ilo, -fenil-imidazolidin-3-ilo, -fenil-morfolin-4-ilo, fenil-piperidin-1-

101
100

ilo) opcionalmente sustituido en el grupo heterociclilo por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes tales como grupos =O (por ejemplo, -fenil-1-pirrolidin-2-ona, -fenil-3-(1,3-oxazolidin-2-ona), -fenil-3-imidazolidin-2-ona, -fenil-3-imidazolidin-2,4-diona) y alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

-aril-heteroarilo (por ejemplo, -fenil-1,2,4-oxadiazol-5-ilo) opcionalmente sustituido por uno más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo);

-heteroaril-heterociclilo (por ejemplo, 2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-ilo) opcionalmente sustituido en el grupo heterociclilo por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como grupos =O (por ejemplo, 2-(N-pirrolidin-2-ona)-piridin-5-ilo); o

heterociclil-heteroarilo (por ejemplo, 1-(piridin-3-il)-piperidin-4-ilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo).

Más particularmente, R^2 representa:

-arilo (por ejemplo, fenilo) opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como $-CONR^4R^5$ (por ejemplo, $-CONH_2$, -CONHMe, $-CONMe_2$), $-SO_2R^4$ (por ejemplo, $-SO_2Me$), $-NR^4SO_2R^5$ (por ejemplo, $-NHSO_2Me$), ciano o halógeno (por ejemplo, bromo);

-aril-heterociclilo (por ejemplo, fenil-pirrolidin-1-ilo, -fenil-1,3-oxazolidin-3-ilo, fenil-imidazolidin-3-ilo, -fenil-morfolin-4-ilo, fenil-piperidin-1-ilo) opcionalmente sustituido en el grupo heterociclilo por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes tales como grupos =O (por ejemplo, -fenil-1-pirrolidin-2-

101
102

ona, -fenil-3-(1,3-oxazolidin-2-ona), -fenil-3-imidazolidin-2-ona, -fenil-3-imidazolidin-2,4-diona) y alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo); o

-heteroaril-heterociclilo (por ejemplo, 2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-ilo) opcionalmente sustituido en el grupo heterociclilo por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como grupos =O (por ejemplo, 2-(N-pirrolidin-2-ona)-piridin-5-ilo).

Más particularmente, R^2 representa:

-aril-heterociclilo (por ejemplo, fenil-pirrolidin-1-ilo, fenil-1,3-oxazolidin-3-ilo, fenil-imidazolidin-3-ilo, -fenil-morfolin-4-ilo, fenil-piperidin-1-ilo) opcionalmente sustituido en el grupo heterociclilo por uno o más (por ejemplo, 1, 2 o 3) sustituyentes tales como grupos =O (por ejemplo, -fenil-1-pirrolidin-2-ona, -fenil-3-(1,3-oxazolidin-2-ona), -fenil-3-imidazolidin-2-ona, -fenil-3-imidazolidin-2,4-diona) y alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, metilo); o

-heteroaril-heterociclilo (por ejemplo, 2-(pirrolidin-1-il)-piridin-5-ilo) opcionalmente sustituido en el grupo heterociclilo por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) tales como grupos =O (por ejemplo, 2-(N-pirrolidin-2-ona)-piridin-5-ilo).

En un aspecto más particular, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 representa -alquilo de C_{1-6}, -cicloalquilo de C_{3-7}, o cicloalquilo de CH_2-C_{3-7};

X representa un enlace,

R^2 representa -arilo, -aril-heterociclilo, -aril-heteroarilo, -heteroaril-heterociclilo y -heterociclil-heteroarilo;

en donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, =O, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, -O-haloalquilo de C_{1-6}, -O-alquilo de C_{1-6}, $-SO_2R^4$, $-CONR^4R^5$, $-NR^4COR^5$, $-NR^4SO_2R^5$ o $-SO_2NR^4R^5$ y

en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-6}.

En otro aspecto, la presente invención provee un compuesto de fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

R^1 representa -cicloalquilo de C_{3-7} no sustituido;

X representa un enlace,

R^2 representa -arilo, -aril-arilo, -aril-heterociclilo, -aril-heteroarilo, -heteroarilo, -heteroaril-arilo, heteroaril-heteroarilo, heteroaril-heterociclilo, -heterociclilo, heterociclil-arilo, -heterociclil-heteroarilo o heterociclil-heterociclilo;

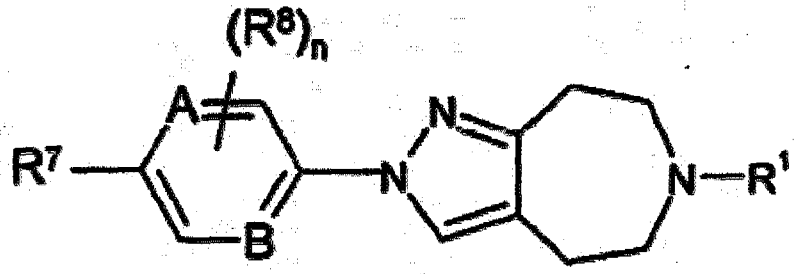
en donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, =O,

103
104

alquilo de C_{1-6}, alcoxi de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, -haloalcoxi de C_{1-6}, y -$CONR^4R^5$, y

en donde R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-3}.

En un aspecto adicional, la presente invención provee un compuesto de fórmula (Ia) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo:



(Ia)

en donde:

R^1 representa -alquilo de C_{1-6}, -cicloalquilo de C_{3-7}, o cicloalquilo de CH_2-C_{3-7};

A y B representan independientemente CH o N;

R^7 representa hidrógeno, halógeno, hidroxi, ciano, nitro, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, -O-haloalquilo de C_{1-6}, -O-alquilo de C_{1-6}, -$NR^{4a}R^{5a}$, -$CONR^{4a}R^{5a}$, -$NR^{4a}COR^{5a}$, -SO_2R^{4a} o -$NR^{4a}SO_2R^{5a}$ o -$SO_2NR^{4a}R^{5a}$, en donde R^{4a} y R^{5a} representan independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6}, o en donde $NR^{4a}R^{5a}$ puede representar un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) independientemente seleccionados de =O

y alquilo de C_{1-3};

R^8 representa hidroxi, halógeno, ciano, nitro, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, o -O-haloalquilo de C_{1-6}, -O-alquilo de C_{1-6}; y

n representa 0 ó 1.

En una modalidad, R^1 representa cicloalquilo de C_{3-7} (por ejemplo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo), particularmente ciclobutilo no sustituido.

En una modalidad alterna, R^1 representa alquilo de C_{1-6} (por ejemplo, etilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo), particularmente 1-metiletilo o 2 metilpropilo. Más particularmente, R^1 representa 1-metiletilo.

En otra modalidad alterna, R^1 representa cicloalquilo de $-CH_2-C_{3-7}$, particularmente ciclopropilmetilo.

En una modalidad, A representa N y B representan CH. En otra modalidad, A y B ambos representan CH.

En una modalidad, R^7 representa hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, -O-haloalquilo de C_{1-6}, -O-alquilo de C_{1-6}, $-NR^{4a}R^{5a}$, $-CONR^{4a}R^{5a}$, $-SO_2R^{4a}$ o $-NR^{4a}SO_2R^{5a}$ en donde R^{4a} y R^{5a} representan independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-6}, o en donde $NR^{4a}R^{5a}$ representa un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) independientemente seleccionados de =O y alquilo de C_{1-3}.

En una modalidad más particular, R^7 representa $-NR^{4a}R^{5a}$, o $-CONR^{4a}R^{5a}$, en donde R^{4a} y R^{5a} representan independientemente hidrógeno o

105
106

alquilo de C_{1-6}, o en donde $NR^{4a}R^{5a}$ representa un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) independientemente seleccionados de =O y alquilo de C_{1-3}.

En una modalidad más particular, R^{4a} y R^{5a} representan independientemente hidrógeno o alquilo de C_{1-3}.

En otra modalidad particular, $NR^{4a}R^{5a}$ representa un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno que puede sustituirse opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) independientemente seleccionados de =O y alquilo de C_{1-3}.

Aún más particularmente, R^7 representa un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno (es decir, $NR^{4a}R^{5a}$), por ejemplo, un grupo pirrolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) independientemente seleccionados de =O y alquilo de C_{1-3}.

Más particularmente, R^7 representa pirrolidinilo, imidazolidinilo, u oxazolidinilo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes (por ejemplo, 1, 2 o 3) independientemente seleccionados de =O y alquilo de C_{1-3} (por ejemplo, -N-pirrolidin-2-ona, -N-oxazolidin-2-ona o 3-metil-imidazolidin-2-ona).

En una modalidad, n es 0.

Los compuestos de acuerdo a la invención incluyen los ejemplos E1-E46 como se muestran posteriormente, o una sal o solvato

farmacéutcamente aceptable de los mismos.

Más particularmente, los compuestos de acuerdo a la invención incluyen:

1-[5-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-2-piridinil]-2-pirrolidinona;

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

1-{4-[6-(1-Metiletil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidinona;

1-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-3-methil-2-imidazolidinona; o

3-[4-(6-Ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona;

o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de las mismas.

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

Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable se puede formar por reacción de un compuesto de fórmula (I) con un ácido inorgánico u orgánico adecuado (tal como ácido bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, succínico, maleico, fórmico, acético, propiónico, fumárico, cítrico, tartárico, láctico, benzoico, salicílico, glutamaico, aspártico, p-toluenosulfónico, benzenesulfónico, metanosulfónico, etanosulfónico, naftalenosulfónico tal como 2- naftalenosulfónico, o hexanoico),

opcionalmente en un solvente adecuado tal como un solvente orgánico, para proporcionar la sal que se puede aislar por medio de cristalización y filtración. Una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) puede comprender o ser, por ejemplo, una sal bromhidrato, clorhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, succinato, maleato, formato, 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 clorhidrato correspondientes por medio de tratamiento en metanol o diclorometano con una solución de cloruro de hidrógeno en dietil éter seguido de evaporación de solventes.

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

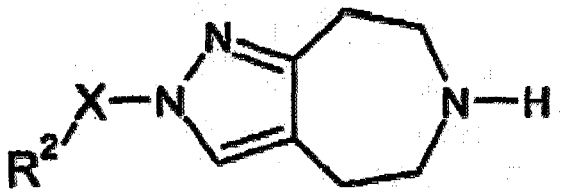
Ciertos compuestos de fórmula (I) tienen la capacidad de existir en formas estereoisoméricas. Se entenderá que la invención incluye todos los isómeros geométricos y ópticos de estos compuestos y las mezclas de los mismos incluyendo racematos. Las diferentes formas estereosimoéricas pueden ser separadas una de la otra por medio de métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, separación por HPLC quiral), o cualquier isómero dado se puede obtener por síntesis estereoespecíficas o asimétricas. La invención

108
109

también se extiende a cualquier forma tautomérica y sus mezclas.

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

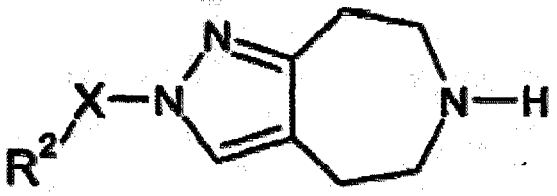
(a) la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

en donde X y R^2 son como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula $R^{1'}$= O, en donde $R^{1'}$ es alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7} o cicloalquilo de -CH_2-C_{3-7}, en donde los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo de C_{1-3}; o

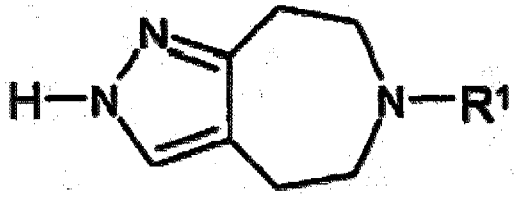
(b) la reacción de un compuesto de fórmula (II)



(II)

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

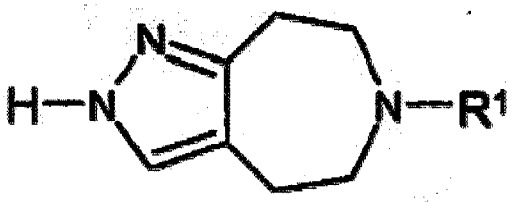
(c) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en donde R^1 es como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula R^2-X-$B(OH)_2$ en donde R^2 es arilo, aril-arilo, aril-heteroarilo, aril-heterociclilo, heteroarilo, heteroaril-arilo, heteroaril-heteroarilo o heteroaril-heterociclilo y X es un enlace; o

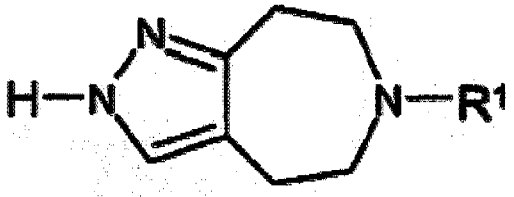
(d) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en donde R^1 es como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula R^2-X-L^1 en donde R^2 es como se definió anteriormente, en donde X es un enlace, y en donde L^1 es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo halógeno (por ejemplo, bromo);o

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



(VI)

110
111

en donde R^1 es como se definió anteriormente, con un compuesto de fórmula R^2-X-L^1 en donde R^2 es como se definió anteriormente, en donde X es -CH_2- y en donde L^1 es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo halógeno (por ejemplo, bromo);o

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

(g) la inter-conversión de un compuesto de fórmula (I) a otro.

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

El procedimiento (b) toma lugar en un solvente adecuado tal como etanol opcionalmente en presencia de una base tal como carbonato de potasio, a una temperatura adecuada, tal como temperatura de reflujo.

El procedimiento (c) comprende normalmente el uso de una sal de cobre, tal como acetato de cobre (II) en un solvente adecuado, tal como diclorormetano, a una temperatura adecuada, por ejemplo, temperatura ambiente, opcionalmente en presencia de tamices moleculares y opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, piridina.

En donde R^2 es un grupo -arilo, -aril-arilo, -aril-heteroarilo, -aril-heterociclilo, -heteroarilo, -heteroaril-arilo, -heteroaril-heteroarilo, o -heteroaril-heterociclilo, el procedimiento (d) normalmente comprende el uso de un

sistema catalizador adecuado, por ejemplo, yoduro de cobre (I) con un ligando diamina tal como trans-1,2-diaminociclohexano, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, fosfato de potasio, en un solvente adecuado, por ejemplo, dioxano a una temperatura adecuada, por ejemplo, calentamiento a reflujo. Cuando R^2 es un grupo heterociclilo, -heterociclil-arilo, -heterociclil-heteroarilo o heterociclil-heterociclilo, el procedimiento (d) típicamente comprende el uso de una base, tal como hidruro de sodio, en un solvente adecuado, tal como dimetilformamida, a una temperatura adecuada, por ejemplo, calentamiento a 60-70°C.

El procedimiento (e) comprende normalmente el uso de una base, tal como, hidruro de sodio, en un solvente adecuado tal como, por ejemplo dimetilformamida, a una temperatura adecuada, por ejemplo, calentamiento a 60-70°C.

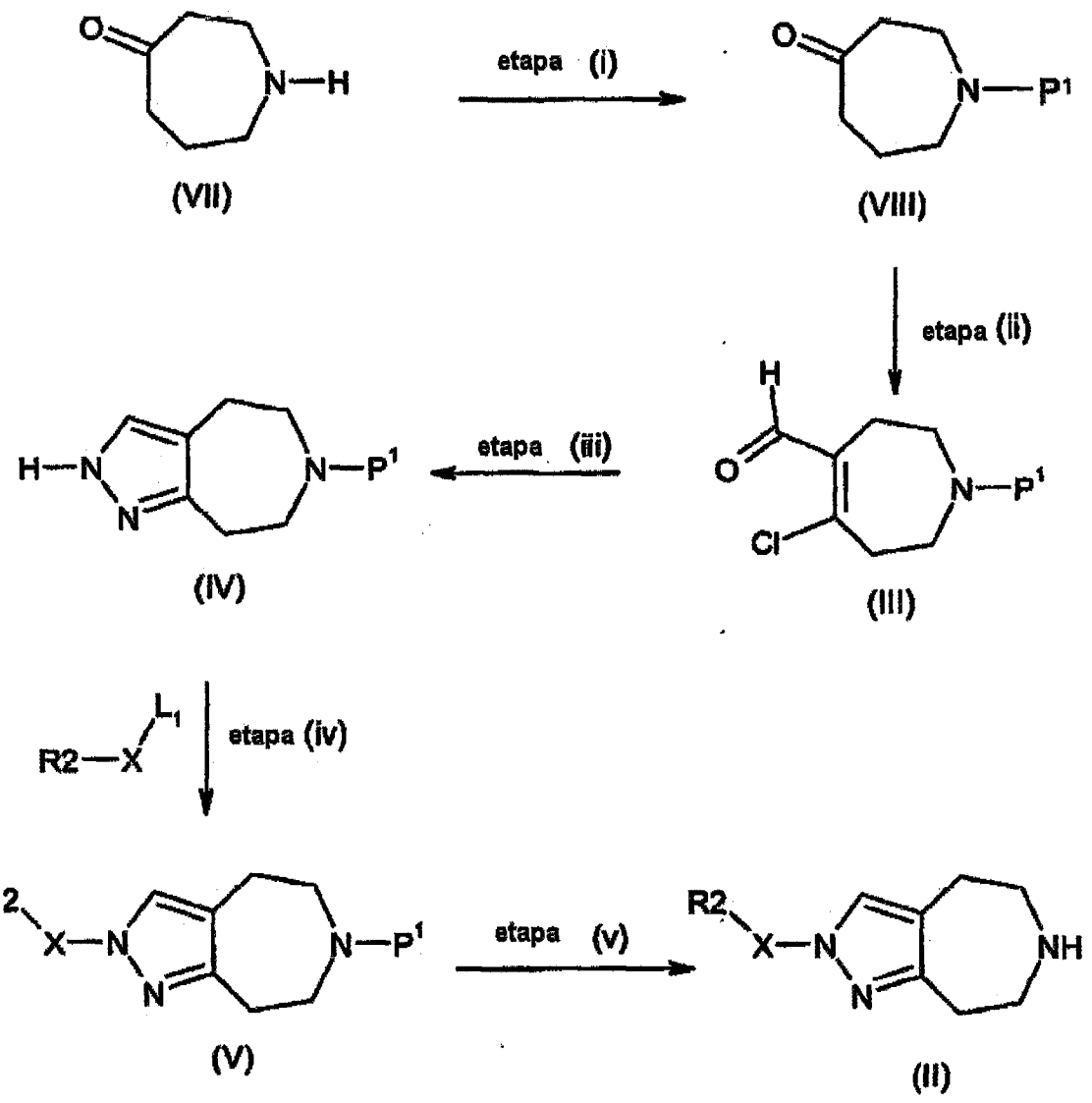
En el procedimiento (f), ejemplos de grupos protectores y los medios para su eliminación se pueden encontrar en T.W. Greene 'Protective Groups in Organic Synthesis' (J. Wiley and Sons, 1991). Grupos protectores amina adecuados incluyen sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo (por ejemplo, acetilo, 2',2',2'-tricloroetoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), que se puede remover por 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) como sea apropiado.

Otros grupos protectores amina adecuados incluyen trifluoroacetilo (-$COCF_3$) que se puede remover por medio de hidrólisis catalizada con base o un grupo bencilo unido a resina en fase sólida, tal como, por ejemplo un grupo 2,6-dimetoxibencilo unido a resina Merrifield (Ellman linker), que se puede remover por hidrólisis catalizada con ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético.

El procedimiento (g) se puede realizar usando procedimientos de interconversión convencionales tales como epimerización, oxidación, reducción, alquilación, sustitución aromática nucleófila o electrófila, hidrólisis de éster y nitrilo, formación de enlace amida o reácciones de acoplamiento mediadas por metal de transición. Ejemplos de reacciones de acoplamiento mediada por 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 aminación 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 (como por ejemplo, haluros de arilo) y nucleófilos como por ejemplo, amidas; y reacciones de acoplamiento mediadas por cobre entre fenoles y ácidos borónicos.

Compuestos de fórmula (II) donde R^2 es un grupo -arilo, -aril-arilo, -aril-heteroarilo, -aril-heterociclilo, -heteroarilo, -heteroaril-arilo, -

heteroaril-heteroarilo, o -heteroaril-heterociclilo, y X es un enlace se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema:



en donde P^1 representa un grupo protector adecuado tal como bencilo, X representa un enlace y L_1 representa un grupo saliente adecuado, por ejemplo, bromo.

Cuando P^1 representa bencilo, la etapa (i) comprende la reacción de un compuesto de fórmula (VII) con benzaldehído. La reacción normalmente

comprende el uso de condiciones reductivas (tales como el tratamiento con un borohidruro, por ejemplo, triacetoxiborohidruro de sodio), opcionalmente en presencia de una base (por ejemplo, trietilamina) en un solvente adecuado tal como diclorometano a una temperatura adecuada como por ejemplo entre 0°C y temperatura ambiente.

La etapa (ii) normalmente toma lugar en presencia de oxicloruro fosforoso y dimetilformamida a una temperatura adecuada como por ejemplo entre 0°C y temperatura ambiente.

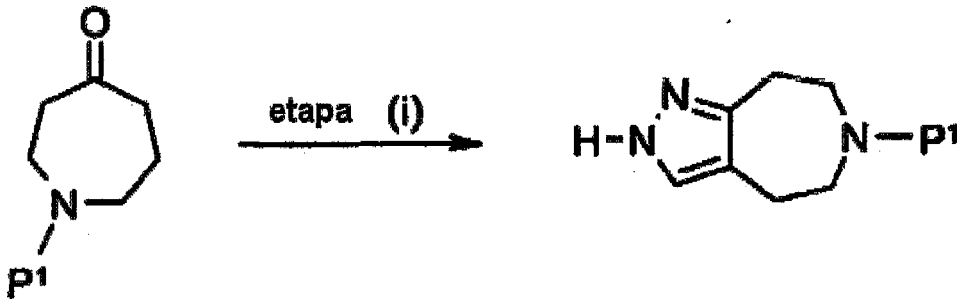
La etapa (iii) normalmente comprende una reacción de ciclización con hidrazina (por ejemplo, hidracina hidratada), en un solvente adecuado, tal como etanol, a una temperatura adecuada, por ejemplo, a reflujo, con la adición opcional de una cantidad catalítica de ácido, como por ejemplo ácido clorhídrico acuoso.

Se apreciará que antes de la reacción de ciclización, el compuesto de fórmula (III) puede reaccionar con clorhidrato de hidroxilamina en un solvente adecuado tal como etanol, y una temperatura adecuada como por ejemplo temperatura ambiente para formar la oxima correspondiente.

La etapa (iv) normalmente comprende el uso de un sistema de catalizadores adecuado, por ejemplo, yoduro de cobre (I) con un ligando diamina tal como trans-1,2-diaminociclohexano, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, fosfato de potasio, en un solvente adecuado, por ejemplo, dioxano a una temperatura adecuada, por ejemplo, calentamiento a reflujo como se describió en el procedimiento (d).

La etapa (v) es una reacción de desprotección. Cuando P^1 representa bencilo, la etapa (v) se puede realizar usando un catalizador adecuado, por ejemplo, paladio en carbón, en un solvente adecuado tal como etanol, bajo una presión de hidrógeno, por ejemplo, una atmósfera de hidrógeno.

Cuando P^1 representa carboxilato de 1,1-dimetiletilo, compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar alternativamente de acuerdo con el siguiente esquema:



(X) (IV)

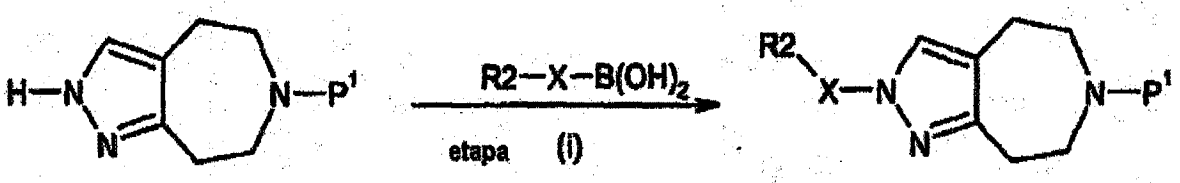
La etapa (i) normalmente comprende la reacción con diisopropilamida de litio y formiato de etilo en un solvente adecuado tal como tetrahidrofurano, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente, seguido por una reacción de ciclización con hidrazina (por ejemplo, hidrato de hidrazina) opcionalmente en presencia de ácido, en un solvente adecuado, tal como etanol, a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura de reflujo.

Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar de los compuestos de fórmula (IV) preparados usando este grupo protector. Sin

117

embargo, como será obvio para el lector experimentado, cuando P^1 representa carboxilato de 1,1-dimetiletilo, la reacción de desprotección se puede realizar por medio de tratamiento con ácido trifluoroacético en diclorometano o HCl 4M en dioxano, a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente.

Los compuestos de fórmula (V) donde R^2 es un grupo -arilo, -aril-arilo, -aril-heteroarilo, -aril-heterociclilo, -heteroarilo, -heteroaril-arilo, -heteroaril-heteroarilo, o -heteroaril-heterociclilo y X es un enlace alternativamente se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema:



(IV) (V)

en donde P^1 representa un grupo protector adecuado tal como bencilo y el grupo R_2-X-$B(OH)_2$, es un arilo o ácido borónico heteroarilo (es decir, X es un enlace).

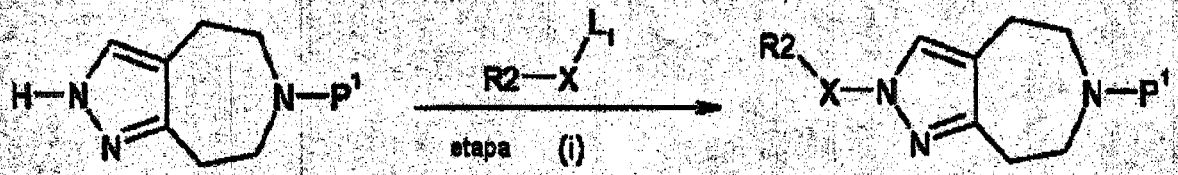
La etapa (i) comprende normalmente el uso de una sal de cobre, tal como acetato de cobre (II) en un solvente adecuado, como por ejemplo diclorometano, a una temperatura adecuada, por ejemplo temperatura ambiente, opcionalmente en presencia de tamices moleculares y opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo piridina, de la manera descrita anteriormente para el procedimiento (c).

Los compuestos de fórmula (II) en donde R^2 es un grupo

118

heterociclilo, heterociclil-arilo, heterociclil-heteroarilo o heterociclil-heterociclilo, y X es un enlace se pueden preparar como se describió, usando compuestos de fórmula (V) donde R^2 es un grupo heterociclilo, heterociclil-arilo, heterociclil-heteroarilo o heterociclil-heterociclilo y X es un enlace.

Los compuestos de fórmula (V) donde R^2 es un grupo heterociclilo, -heterociclil-arilo, heterociclil-arilo, -heterociclil-heterociclilo, y X es un enlace se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema:



(IV) (V)

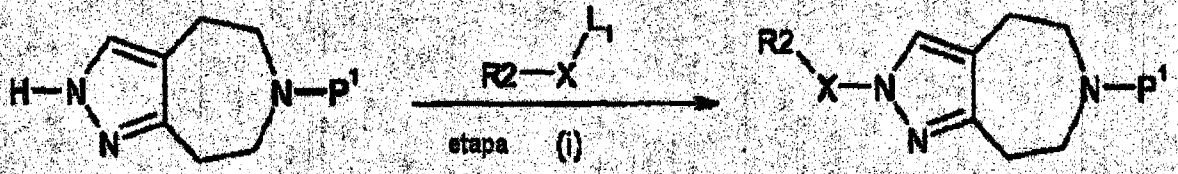
en donde P^1 representa un grupo protector adecuado tal como bencilo, X representa un enlace y L_1 representa un grupo saliente tal como bromo.

La etapa (i) normalmente comprende el uso de una base, tal como, hidruro de sodio, en un solvente adecuado, tal como dimetilformamida, a una temperatura adecuada, por ejemplo, calentamiento a 60-70°C como se describe en el procedimiento (d).

Los compuestos de fórmula (II) en donde R^2 es un grupo -arilo, -aril-arilo, -aril-heteroarilo, -aril-heterociclilo, -heteroarilo, -heteroaril-arilo, -heteroaril-heteroarilo, o -heteroaril-heterociclilo y X es $-CH_2-$ se pueden preparar como se describió anteriormente, usando compuestos de fórmula (V) donde R^2 es un grupo -arilo, -aril-arilo, -aril-heteroarilo, -aril-heterociclilo, -

heteroarilo, -heteroaril-arilo, -heteroaril-heteroarilo, -heteroaril-heterociclilo, heterociclilo, heterociclil-arilo, heterociclil-heteroarilo o heterociclil-heterociclilo y X es un grupo $-CH_2-$.

Compuestos de fórmula (V) donde R^2 es un grupo -arilo, -aril-arilo, -aril-heteroarilo, -aril-heterociclilo, -heteroarilo, -heteroaril-arilo, -heteroaril-heteroarilo, -heteroaril-heterociclilo, heterociclilo, heterociclil-arilo, heterociclil-heteroarilo o heterociclil-heterociclilo y X es un grupo $-CH_2-$ se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema:



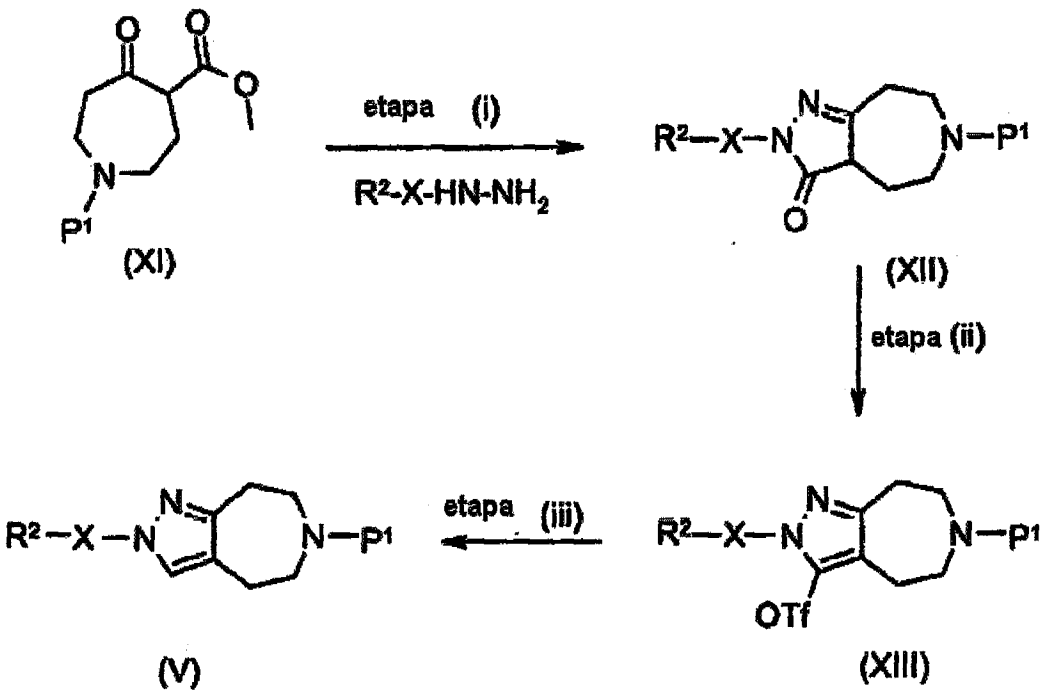
(IV) (V)

en donde P^1 representa un grupo protector adecuado tal como bencilo, X representa $-CH_2-$ y L_1 representa un grupo saliente tal como bromo.

La etapa (i) normalmente comprende el uso de una base, tal como, hidruro de sodio, en un solvente adecuado, tal como dimetilformamida, a una temperatura adecuada, por ejemplo, calentamiento a 60-70°C como se describe en el procedimiento (e).

Compuestos de fórmula (V) donde R^2 y X son como se definieron anteriormente, pueden alternativamente prepararse de acuerdo con el siguiente esquema:

120



en donde P^1 representa un grupo protector adecuado tal como carboxilato de 1,1-dimetiletilo, en donde R^2 y X son como se definieron anteriormente y en donde -OTf representa un grupo triflato.

Donde R^2-X-HN-NH_2 es una sal clorhidrato, la etapa (i) comprende normalmente el uso de una base tal como trietilamina en un solvente adecuado como por ejemplo, terc-butanol, y a una temperatura adecuada, tal como reflujo.

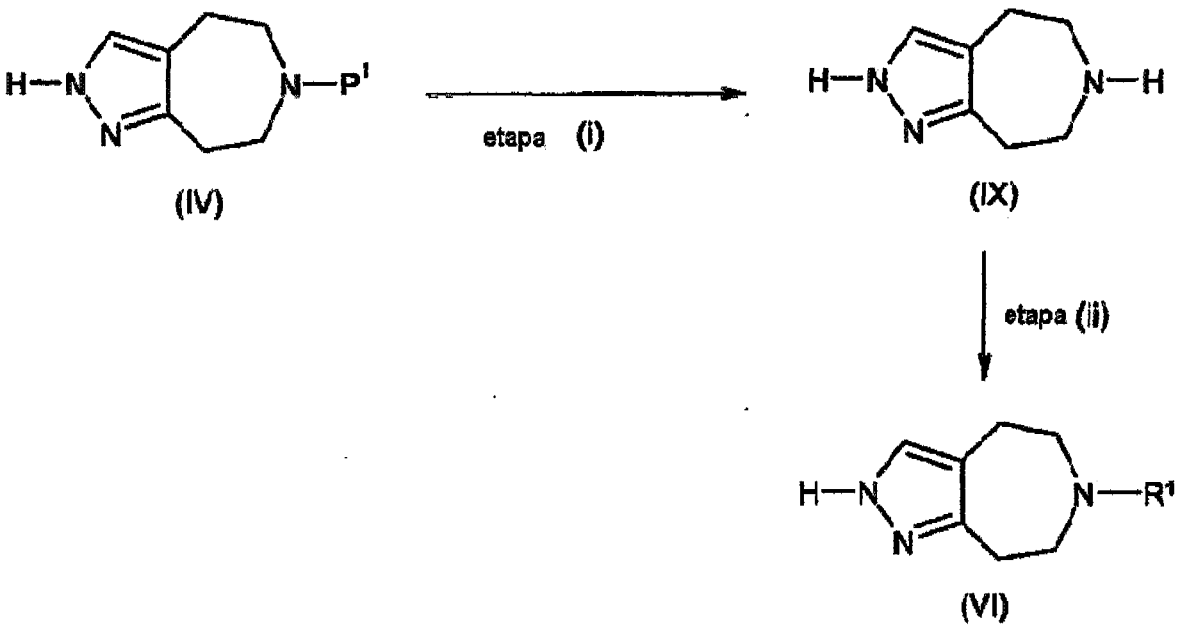
La etapa (ii) comprende la reacción diisopropiletilamina y 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida en un solvente adecuado, tal como diclorometano, a una temperatura adecuada como por ejemplo reflujo.

La etapa (iii) comprende el tratamiento con una base (por ejemplo, trietilamina) en presencia de un catalizador adecuado, como por

121

ejemplo, paladio en carbón en un solvente adecuado tal como una mezcla de acetato de etilo y metanol a una temperatura adecuada tal como temperatura ambiente bajo una presión adecuada de hidrógeno, por ejemplo, una atmósfera de hidrógeno.

Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar de acuerdo con el siguiente esquema en donde P^1 representa un grupo protector adecuado tal como bencilo:



La etapa (i) es una reacción de desprotección. Cuando P^1 representa bencilo, la etapa (i) se puede realizar usando un catalizador adecuado, por ejemplo, paladio en carbón, en un solvente adecuado tal como etanol, bajo una presión de hidrógeno, por ejemplo, una atmósfera de hidrógeno.

La etapa (ii) se puede realizar como se describió anteriormente para el procedimiento (a).

Los compuestos de fórmula (VII) y (XI) se pueden preparar como se describe en Synthetic Communications (1992), 22(9): 1249-58. Compuestos de fórmula (III) se pueden preparar de acuerdo a DE 3105858.

Los compuestos de fórmula (X), $R^{1'}$ =O, R^1-L^2, R^2-X-$B(OH)_2$ (en donde X representa un enlace), R^2-X-L^1 (en donde X representa un enlace o -CH_2-) y R^2-X-HN-NH_2 (en donde X y R^2 son como se definieron anteriormente) o son comercialmente disponibles o se pueden preparar de compuestos comercialmente disponibles usando metodología estándar.

Compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables tienen afinidad para y son antagonistas y/o agonistas inversos del receptor de histamina H3 y se piensa que son de uso potencial en el tratamiento de enfermedades neurológicas incluyendo enfermedad de Alzheimer, demencia (incluyendo demencia de cuerpo de Lewi 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 déficit de sueño asociados con enfermedad de Parkinson); trastornos psiquiátricos incluyendo esquizofrenia (particularmente déficit cognoscitivo de esquizofrenia), trastorno de hiper-reactividad con déficit de atención, depresión, ansiedad y adicción; y otras enfermedades incluyendo obesidad y trastornos gastro-intestinales.

También se apreciará que los compuestos de fórmula (I) se espera sean selectivos para el receptor de histamina H3 sobre otros sub-tipos de receptor de histamina, tales como receptor de histamina H1. Generalmente, los compuestos de la invención pueden ser al menos 10 veces más selectivos para H3 que H1, tal como al menos 100 veces más selectivos.

De este modo, la invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como una sustancia terapéutica en el tratamiento o profilaxis de los trastornos anteriores, en particular daños cognoscitivos en enfermedades tales como enfermedad de Alzheimer y trastornos neurodegenerativos relacionados.

La invención además provee un método de tratamiento o profilaxis de los trastornos anteriores, en mamíferos incluyendo los seres humanos, que comprende la administración a quién los padece de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la elaboración de un medicamento para usarse en el tratamiento de los trastornos anteriores.

Cuando se usa en la terapia, los compuestos de fórmula (I) se formulan usualmente en una composición farmacéutica estándar. Dichas composiciones se pueden preparar usando procedimientos estándar.

De esta manera, la presente invención proporciona además una

composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de los trastornos anteriores que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

La presente invención además proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

Compuestos de fórmula (I) se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos, por ejemplo medicamentos reclamados por ser útiles como modificadores de enfermedad o como tratamientos sintomáticos de la enfermedad de Alzheimer. Ejemplos adecuados de otros agentes terapéuticos pueden ser agentes conocidos porque modifican la transmisión colinérgica tal como antagonistas de 5-HT_6, agonistas muscarínicos M1, antagonistas muscarínicos M2 o inhibidores de acetilcolinestarasa. Cuando los compuestos se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos se pueden administrar o de manera secuencial o de manera simultánea por cualquier ruta conveniente.

La invención por tanto provee, en un aspecto adicional, una combinación que comprende un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo junto con un agente o agentes terapéuticos adicionales.

Las combinaciones referidas anteriormente pueden

convenientemente presentarse para uso en la forma de una formulación farmacéutica y por tanto formulaciones farmacéuticas que comprenden una combinación como se definió anteriormente junto con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable comprende un aspecto adicional de la invención. Los componentes individuales de dichas combinaciones se pueden administrar o de manera secuencial o de manera simultánea en formulaciones farmacéuticas separadas o combinadas.

Cuando un compuesto de fórmula (I) o un derivado farmacéuticamente aceptable del mismo se usan 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 solo. Dosis apropiadas se apreciarán fácilmente por aquellos con experiencia en la técnica.

Una composición farmacéutica de la invención, que se puede preparar por mezcla, de manera adecuada a temperatura ambiente y presión atmosférica, normalmente se adapta para 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 composiciones administrables oralmente.

Las tabletas y cápsulas para la administración oral pueden estar en forma de dosis unitarias, y pueden contener excipientes convencionales,

126

tales como agentes aglutinantes, sustancias de relleno, lubricantes para elaboración de tabletas, desintegrantes y agentes humectantes aceptables. Las tabletas se pueden recubrir de acuerdo a los métodos bien conocidos en la práctica farmacéutica normal.

Preparaciones líquidas orales pueden estar en la forma de, por ejemplo, suspensión acuosa o aceitosa, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, o pueden estar en la forma de un producto seco para reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de usarse. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, agentes de emulsionamiento, vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), conservadores, y si se desea, saborizantes o colorantes convencionales.

Para la administración parenteral, formas de dosificación unitaria fluida se preparan utilizando un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y concentración usada, puede estar suspendido o disuelto en el vehículo. En las preparaciones de las soluciones, el compuesto se puede disolver para inyección y filtrar en forma esterilizada antes del llenado en un frasco o ampolleta adecuado y sellado. De manera conveniente, adyuvantes tales como un anestésico local, conservadores y agentes de regulación de pH se disuelven en el vehículo. Para incrementar la estabilidad, la composición se puede congelar después del llenado en el frasco y el agua se remueve bajo vacío. Suspensiones parenterales se preparan

127

sustancialmente de la misma manera, excepto que el compuesto se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y esterilización no se puede realizar por medio de filtración. El compuesto se puede esterilizar por exposición a óxido de etileno antes de suspensión en un vehículo estéril. De manera conveniente, un agente tensioactivo o agente humectante se incluye en la composición para facilitar 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 usado en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados variará de la manera usual con la seriedad de los trastornos, el peso de la persona que sufre, y otros factores similares. Sin embargo, como una guía general dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0.05 a 100 mg, más adecuadamente de 0.1 a 200 mg y aún más preferiblemente 1.0 a 200 mg. En un aspecto, una dosis unitaria adecuada será de 0.1 a 50 mg. Dichas dosis unitarias se pueden administrar más de una vez por día, por ejemplo 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.

128

DESCRIPCION 1

Clorhidrato de 1-(fenilmetil)hexahidro-4H-azepin-4-ona (D1)

Método A

Clorhidrato de hexahidro-4H-azepin-4-ona (10g, 66.9 mmol); (se puede preparar como se describe en Synthetic Communications (1992), 22(9), 1249-58) se suspende en diclorometano (100 ml) y trietilamina (9.31 ml, 66.9 mmol) se añade, seguido por benzaldehído (68 ml, 0.669 mol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo argón, después se enfría en hielo mientras se añade en porciones triacetoxiborohidruro (17 g, 80 mmol). La mezcla se agita y se deja alcanzar la temperatura ambiente, después se agita durante 2 horas. Se añade solución de hidróxido de sodio 2M (80 ml), las capas se separan y la capa acuosa se extrae con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos combinados se evaporan hasta que quede la mitad del volumen, después se extraen con ácido clorhídrico 2M (2 x 100 ml). La capa acuosa se hace básica con solución de hidróxido de sodio al 50% y se extrae con diclorometano (x 2). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se evapora para producir el compuesto del titulo (D1).

^{1}H RMN (DEMO-d6) δ 1.99-2.02 (1 H, m), 2.14-2.24 (1 H, m), 2.51-2.53 (1H, m) 2.58-2.70 (2H, m) 3.05-3.13 (1H, s) 3.18-3.37 (2H, m), 3.48-3.51 (2H, m), 4.37 (2H, d) 7.46-7.47 (3H, m) 7.65-7.67 (2H, m) 11.35 (1 H, bs).

129

Método B

Una suspensión de clorhidrato de hexahidro-4H-azepin-4-ona (5 g, 33.4 mmol); (se puede preparar como se describe en Synthetic Communications (1992), 22(9), 1249-58) en diclorometano (50 ml) se trata con benzaldehído (34 ml, 33.4 mmol) y trietilamina (4.66 ml, 33.4 mmol) y se deja agitar a temperatura ambiente por aproximadamente 10 minutos. Triacetoxiborohidruro de sodio (10.6 g, 50.1 mmol) se añade y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de este tiempo la reacción se templa con solución de NaOH 2M (~50 ml) y se extrae con diclorometano (2 x 200 ml), se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se evapora y purifica por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M en metanol y diclorometano (0-4%). La sal de HCl se forma usando 1.1 equivalentes de HCl 1M en dietil éter produciendo el compuesto del titulo (D1).

EM (ES+) m/e 204 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 2

1-(fenilmetil)hexahidro-4H-azepin-4-ona (D2)

Clorhidrato de hexahidro-4H-azepin-4-ona (10 g, 66.9 mmol); (se puede preparar como se describe en Synthetic Communications (1992), 22(9), 1249-58) se suspende en diclorometano (100 ml) y trietilamina (9.31 ml, 66.9 mmol) se añade, seguido por benzaldehído (68 ml, 0.669 mol). La mezcla se

130

agita a temperatura ambiente durante 30 minutos bajo argón, después se enfría en hielo mientras se añade en porciones triacetoxiborohidruro de sodio (17 g, 80 mmol). La mezcla se agita y se deja alcanzar la temperatura ambiente, después se agita por 2 horas. Se añade solución de hidróxido de sodio 2M (80 ml), las capas se separan y la capa acuosa se extrae con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos combinados se evaporan a la mitad de columna, después se extraen con ácido clorhídrico 2M (2 x100 ml). La capa acuosa se hace básica con solución de hidróxido de sodio al 50% y se extrae con diclorometano (x2). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan para producir el compuesto del titulo (D2).

^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 1.82-1.88 (2H, m), 2.52-2.55 (2H, m), 2.59-2.62 (2H, m), 2.71-2.76 (4H, m), 3.65 (1H, s) 7.23-7.33 (5H, m).

DESCRIPCION 3

5-cloro-1-(fenilmetil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-4-carbaldehído (D3)

Método A

Se añade dimetilformamida (6.4 ml, 83.5 mmol) a diclorometano (90 ml) bajo argón y se enfría a 0°C. Se añade gota a gota oxicloruro de fósforo (6.24 ml, 67.05 mmol) y la mezcla se agita a 0°C durante 2 horas. Se añade en porciones clorhidrato de 1-(fenilmetil) hexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como se describe enla descripción 1) (10 g, 41.72 mmol) a

la mezcla anterior a 0°C alrededor de 10 minutos. La mezcla se agita a 0°C durante 45 minutos después se deja calentar a temperatura ambiente y se agita toda la noche. La reacción se vierte en porciones en acetato de sodio (100 g) en agua (800 ml). La mezcla resultante se ajusta a pH 10 con solución de hidróxido de sodio 2M y después se separa. La capa acuosa se extrae con diclorometano (x2) y los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan para proporcionar el compuesto del titulo que se puede usar sin purificación adicional (D3).

EM (ES+) m/e 250, 252 $[M+H]^+$.

Método B

Se añade dimetilformamida (10.11 ml, 132 mmol) a diclorometano (140 ml) bajo argón y se enfría a 0°C. Se añade gota a gota oxicloruro de fósforo (9.87 ml, 106 mmol) y la mezcla se agita a 0°C durante 2 horas. 1-(Fenilmetil) hexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 2) (13.4 g, 65.95 mmol) se disuelve en diclorometano (40 ml) y se añade en gota a gota alrededor de 10 minutos a la mezcla anterior a 0°C. La mezcla se agita a 0°C durante 45 minutos después se deja calentar a temperatura ambiente y se agita toda la noche. La reacción se vierte en porciones en acetato de sodio (130 g) en agua (1l). La mezcla resultante se ajusta a pH10 con solución de hidróxido de sodio 2M y después se separa. La capa acuosa se extrae con diclorometano (x2) y los extractos

orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan para proporcionar el compuesto del título que se puede usar sin purificación adicional (D3).

EM (ES+) m/e 250, 252 $[M+H]^+$.

Método C

A una solución de dimetilformamida (385 µl, 5 mmol) en diclorometano anhidro (6 ml) en un baño de hielo se añade muy lentamente oxicloruro de fósforo (374 µl, 4 mmol). La mezcla resultante se deja agitar en un baño de hielo durante 3 horas. Después de este tiempo, clorhidrato de 1-(fenilmetil)hexahidro-4H-azepin-4-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 1) (600 mg, 2.5 mmol) se añade en porciones y después la mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente toda la noche. El siguiente día, la mezcla se añade lentamente a una mezcla agitada vigorosamente de acetato de sodio (6 g, 73.2 mol) en hielo-agua (60 ml). La mezcla resultante se ajusta a pH10 usando NaOH 2M y se extrae con diclorometano (3 x 60 ml). La capa orgánica se combina y se lava con $NaHCO_3$ y salmuera, se seca sobre $MgSO_4$ y se evapora. La mezcla cruda resultante del compuesto del título se puede usar sin purificación adicional (D3).

EM (ES+) m/e 250 $[M+H]^+$.

133

DESCRIPCION 4

Oxima de 5-cloro-1-(fenilmetil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepin-4-carbaldehído (D4)

Una solución de 5-cloro-1-(fenilmetil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-4-carbaldehído (se puede preparar como se describe en la descripción 3) (11. 6g, 46.5 mmol) en etanol (100 ml) se agita con clorhidrato de hidroxilamina (3.23 g, 46.5 mmol) a temperatura ambiente por 72 horas. El etanol se remueve mediante evaporación y el residuo se divide entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio. El acetato de etilo se lava con agua & salmuera, después se seca y se evapora para producir el compuesto del titulo (D4).

EM (ES+) m/e 265 & 267 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 5

6-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (D5)

Método A

A una solución de 5-cloro-1-(fenilmetil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-4-carbaldehído (se puede preparar como se describe en la descripción 3) (10.4 g, 41.8 mmol) en etanol (30 ml) se añade una cantidad catalítica de ácido clorhídrico 2M (5 gotas), seguido por hidrato de hidrazina (2.43 ml, 50.2 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo por 48 horas y

134
135

se concentra *in vacuo*. La mezcla cruda resultante se diluye con agua, se basifica usando una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrae en acetato de etilo. Los extractos se combinan, se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se concentran *in vacuo*. El producto se purifica mediante cromatografía en sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (2-4%) para producir el compuesto del título (D5).

EM (ES+) m/e 228 $[M+H]^+$.

Método B

5-cloro-1-(fenilmetil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-4-carbaldehído (se puede preparar como se describe en la descripción 3) (se asume 41.72 mmol), hidrato de hidrazina (2.23 ml, 45.89 mmol) y ácido clorhídrico 2M (5 gotas) se agitan en etanol (100 ml) y se calienta a reflujo durante 76 horas. El solvente se evapora y el residuo se divide entre acetato de etilo y agua y se hace básico mediante la adición de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio y se evaporan. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna, eluyendo con amoniaco 2M al 2-4% en metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (D5).

EM (ES+) m/e 228 $[M+H]^+$.

Método C

A una suspensión de oxima de 5-cloro-1-(fenilmetil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-4-carbaldehído (se puede preparar como se describe en la descripción 4) (400 mg, 1.51 mmol) en etanol (8 ml) y ácido clorhídrico (4 gotas) se añade hidrato de hidrazina (8 ml). La suspensión resultante se calienta a reflujo durante el fin de semana. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se trata con exceso de acetona. Se extrae con 2x100 ml de acetato de etilo. La fase acuosa se basifica usando solución de bicarbonato de sodio y se re-extrae con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan, evaporan, y se disuelven en diclorometano y se aplican a dos cartuchos SCX de 10 g, eluyendo con metanol después una solución 2M de amoniaco en metanol. Las fracciones básicas se combinan, se evaporan y se purifican mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (0-5%) para producir el producto (D5).

EM (ES+) m/e 228 $[M+H]^+$.

Método D

A una suspensión de oxima de 5-cloro-1-(fenilmetil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-4-carbaldehído (se puede preparar como se describe en la descripción 4) (200 mg, 0.76 mmol) en etanol (2 ml) y ácido clorhídrico (1 gota) se añade hidrato de hidrazina (2 ml). La suspensión resultante se calienta a reflujo durante 15 minutos y después toda la noche. 2 ml

adicionales de hidrato de hidrazina se añaden y se calienta a reflujo continuando por 1 hora. La mezcla de reacción se deja enfriar, se templa con acetona, se lava con agua y re-extrae con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio y se purifican mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (0-3%) para producir el producto (D5).

^{1}H RMN (MeOD) δ 2.68-2.70 (2H, m), 2.78 (4H, m), 2.84-2.87 (2H, m), 3.80 (2H, s), 7.23-7.27 (2H, m), 7.31-7.34 (2H, m), 7.38-7.40 (2H, m).

Método E

Una solución de 5-cloro-1-(fenilmetil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-4-carbaldehído (se puede preparar como se describe en la descripción 3) (10.41 g, 41.8 mmol) en etanol (30 ml) y ácido clorhídrico (5 gotas) se trata con hidrato de hidrazina (2.43 ml, 50.2 mmol) y se calienta a reflujo toda la noche. La mezcla de reacción se evapora para proporcionar una aceite viscoso que se redisuelve en etanol (30 ml) y se calienta a reflujo durante 27 horas en total. Después de enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla se evapora, se disuelve en agua y acetato de etilo, se basifica usando bicarbonato de sodio y se extrae con acetato de etilo (3 x 150 ml). Los extractos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de magnesio, se evaporan y se purifican mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (2-4%) para producir el producto (D5).

EM (ES+) m/e 228 $[M+H]^+$.

Método F

Una solución de 5-cloro-1-(fenilmetil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-4-carbaldehído (se puede preparar como se describe en la descripción 3) (1.73 g, 6.95 mmol) en etanol (10 ml) se trata con hidrato de hidrazina (0.37 ml, 7.64 mmol) y se calienta a reflujo durante 18 horas y después unos 2 días adicionales. Después de enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla se filtra y el filtrado se evapora y se disuelve en agua. El pH se ajusta a 8 usando bicarbonato de sodio, seguido por la extracción con acetato de etilo. Los extractos combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se evapora y se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (2-4%) para producir el producto (D5).

EM (ES+) m/e 228 $[M+H]^+$.

Método G

A una solución de 5-cloro-1-(fenilmetil)-2,3,6,7-tetrahidro-1H-azepina-4-carbaldehído (se puede preparar como se describe en la descripción 3) (500 mg, 0.2 mmol) en etanol (5 ml) y HCl 2M (3 gotas) se añade lentamente hidrato de hidrazina (106 µl, 2.2 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo bajo argón, toda la noche. Al siguiente día, la mezcla se evapora a sequedad, se disuelve en 40 ml de agua, se ajusta el pH

137
138

a 8 usando bicarbonato de sodio y se extrae con 3 x 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinan después se lavan con salmuera y se secan sobre $MgSO_4$ y se evaporan. El crudo resultante se purifica usando cromatografía en gel de sílice para producir el producto del titulo (D5);

EM (ES+) m/e 228 $[M+H]^+$ y 7-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-c]azepina como una mezcla (85:15).

DESCRIPCION 6

Clorhidrato de 2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (D6)

6-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (5.52 g, 24.29 mmol) se disuelve en etanol (70 ml) bajo argón y ácido clorhídrico 2M (12.2 ml, 24.4 mmol) se añade, seguido por catalizador de paladio en carbón al 10% con 50% de humedad (1 g). La mezcla se agita bajo una atmósfera de hidrógeno por 18 horas. El catalizador se filtra y el filtrado se evapora para proporcionar el compuesto del titulo (D6).

EM (ES+) m/e $[M+H]^+$.

138
139

DESCRIPCION 7

2,4,5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina (D7)

Método A

6-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (390 mg, 1.72 mmol) se disuelve en etanol (8 ml), se trata con paladio (100 mg, 10% en pasta de carbón) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo hidrógeno (presión atmosférica) durante 18 horas. La mezcla se filtra a través de celite y el filtrado se evapora bajo presión reducida para producir el compuesto del titulo (D7).

EM (ES+) m/e 138 $[M+H]^+$.

Método B

6-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (2.8 g, 12.3 mmol) se disuelve en etanol, se trata con paladio en carbón (10% de pasta) (7.18 mg, 1.23 mmol) y se hidrogena a presión atmosférica y temperatura ambiente durante 42 horas. La mezcla se filtra a través de celite y se evapora bajo presión reducida para producir el producto (D7).

EM (ES+) m/e 138 $[M+H]^+$.

139
140

Método C

4,5,7,8-tetahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 9) (1.4 g, 5.9 mmol) en diclormetano (2 ml) se trata con ácido trifluoracético (2 ml). Después de 1 hora la mezcla se reduce, se disuelve en metanol y se aplica a un cartucho de intercambio lónico SCX y se lava con metanol y después una solución 2M de amoniaco en metanol. Las fracciones que contienen amoniaco después se combinan y se reducen y el residuo resultante se cromatografía en gel de sílice eluyendo con 1:99 enjuagando a 20:80 de mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano para producir el compuesto del titulo (D7).

EM (ES+) $[M+H]^+$ a m/z 138.12

DESCRIPCION 8

4-formil-5-oxohexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D8)

4-oxohexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (comercialmente disponible de, por ejemplo, Magic Chemicals (2.0 g, 9.4 mmol) en tetrahidrofurano a -78°C se trata com una solución 2M de diisopropilamida del litio (4.7 ml, 9.4 mmol) en tetrahidrofurano. Después de 20 minutos formiato de etilo puro (0.7 g, 9.4 mmol) se añade y la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas la reacción se templa, se vierte en agua y se extrae varias veces con acetato de

etilo. Las capas orgánicas combinadas después se secan y se reducen *in vacuo* para producir el compuesto del título que se puede usar sin purificación adicional (D8).

DESCRIPCION 9

4,5,6,7-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D9)

Método A

Clorhidrato de 2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como en la descripción 6) (4.1 g, 23.58 mmol) se suspende en 1:1 tetrahidrofurano y dimetilformamida (100 ml) y se enfría a 0°C. Se añade trietilamina (6.6 ml, 47.16 ml), seguido por dicarbonato de di-terc-butilo (5.14 g, 23.58 mmol). La mezcla se agita y se deja calentar a temperatura ambiente alrededor de 2 horas, después se evapora. El residuo se disuelve en dietil éter y se lava con agua (x3). La capa orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea, eluyendo con amoniaco 2M 2-4% n metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del título (D9).

EMES+) m/e 182 $[M+^tBu]^+$.

Método B

2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar

como se describe en la descripción 7) (250 mg, 1.82 mmol) se suspende en tetrahidrofurano (5 ml), se trata con trietilamina (0.25 ml, 1.82 mmol) y bis(1,1-dimetiletil) dicarbonato (397 mg, 1.82 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente bajo argón durante 2 horas. El solvente se remueve bajo presión reducida y el producto purificado mediante cromatografía en sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (2-5%) para producir el compuesto del titulo (D9).

EM (ES+) m/e 182 $[M+{}^{t}Bu]^{+}$.

Método C

Una solución de 2,4,5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 7) (800 mg, 5.84 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se trata con trietilamina (815 µl, 5.84 mmol) y bis(1,1-dimetiletil)dicarbonato (1.27 g, 5.84 mmol), después se agita a temperatura ambiente durante 2 horas bajo argón. Después el solvente se evapora *in vacuo*, el residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoníaco 2M en metanol/diclorometano (0-10%), para producir el compuesto del titulo (D9).

EM (ES+) m/e 238 $[M+H]^{+}$.

Método D

4-formil-5-oxohexahidro-1H-azepina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 8) (material

crudo, aproximadamente 9.4 mmol) en etanol (20 ml) se trata con hidrato de hidrazina (1.4 g, 30 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas antes de ser enfriada a temperatura ambiente y reducida *in vacuo*. El producto crudo después se purifica en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para producir el compuesto del titulo (D9).

EM (ES+) $[M+H]^+$ a m/z 238.18.

DESCRIPCION 10

2-(4-cianofenil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D10)

4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1,dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 9) (1.80 g, 7.58 mmol), ácido 4-cianofenil borónico (2.23 g, 15.16 mmol; comercialmente disponible de, por ejemplo, Aldrich), acetato de cobre (II) (4.15 g, 22.76 mmol), piridina (1.21 ml, 15.16 mmol) y tamizados moleculares 4Å en polvo (5.33 g) se agitan en diclorometano (80 ml) a temperatura ambiente en aire por 40 horas. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de Kieselguhr y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución se lava con solución de bicarbonato de sodio al 5% (x3), se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo 10-40% en n-pentano para proporcionar el compuesto del titulo (D10).

144

EM (ES+) m/e 339 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 11

4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzonitrilo (D11)

2-(4-cianofenil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 10) (150 mg, 0.443 mmol) se disuelve en 1,4-dioxano (1 ml) y cloruro de hidrógeno 4M en 1,4-dioxano (3 ml) se añade. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añade metanol y la mezcla se purifica en columna SCX de 10 g, eluyendo inicialmente con metanol, después con amoniaco 2M en metanol. La evaporación de las fracciones básicas proporciona el compuesto del título (D11).

EM (ES+) m/e 239 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 12

2-(4-bromofenil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D12)

Método A

4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 9) (964 mg, 4.06 mmol), ácido 4-bromofenil borónico (1.64 g, 8.12 mmol; comercialmente

disponible de por ejemplo, Aldrich), acetato de cobre (II) (2.22 g, 12.18 mmol), piridina (0.646 ml, 8.12 mmol) y tamizados moleculares 4Å en polvo (2.85 g) se agita en diclorometano (40 ml) a temperatura ambiente en aire durante 64 horas. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de Kieselguhr y el filtrado se evapora. El residuo se disuelve en acetato de etilo y la solución se lava con solución de bicarbonato de sodio al 5% (x2), se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía instantánea eluyendo con acetato de etilo 10-30% en n-pentano para proporcionar el compuesto del titulo (D12).

EM (ES+) m/e 392, 394 $[M+H]^+$.

Método B

4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 9) (254 mg, 1.07 mmol), ácido (4-bromofenil)borónico (431 mg, 2.14 mmol; comercialmente disponible de, por ejemplo, Aldrich), acetato de cobre (583 mg, 3.21 mmol), piridina (0.17 ml, 2.14 mmol) y tamices moleculares de 4 angstrom (0.75 g) se añaden juntos en diclorometano (10 ml) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente bajo aire durante 18 horas. La mezcla se calienta a 40°C durante 7 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente y se agita durante 18 horas. La mezcla se filtra a través de celite y el solvente se evapora. El residuo se disuelve en acetato de etilo y se lava con solución de bicarbonato de sodio saturada. La capa de acetato de

etilo se separa, se seca bajo sulfato de magnesio y se evapora. El producto se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/pentano (1:9 a 1:4) para producir el compuesto del titulo (D12).

EM (ES+) m/e 392 & 394 $[M+H]^+$.

Método C

Una solución de 4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 9) (900 mg, 3.8 mmol), ácido 4-bromofenilborónico (1.5 g, 7.6 mmol, comercialmente disponible de, por ejemplo, Aldrich), acetato de cobre (2.06 g, 11.4 mmol), tamices moleculares (4Å, 3.5 g) y piridina (614 µl, 7.6 mmol) en diclorometano (50 ml) se agita a temperatura ambiente abierto a la atmósfera durante 60 horas. La mezcla después se filtra a través de almohadilla de celite lavando con metanol. El solvente se evapora *in vacuo*. El residuo se toma en acetato de etilo y se lava con carbonato hidrógeno de sodio acuoso al 5% (x2) y salmuera, después se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora *in vacuo*. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-5%), seguido por cromatografía adicional en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo en hexano (10-20%) para producir el compuesto del titulo (D12).

EM (ES+) m/e 336 y 338 $[M+^tBu]^+$.

147

DESCRIPCION 13

1-(5-bromo-2-piridinil)-2-pirrolidinona (D13)

Método A

A una solución de 2-pirrolidinona (797 µl, 10.4 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a 0°C se añade hidruro de sodio (60% en peso, en aceite, 416 mg, 10.4 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se deja agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de la adición de una solución de 5-bromo-2-cloropiridina (1.00 g, 5.20 mmol) en dimetilformamida (2 ml). La mezcla resultante se deja calentar a temperatura ambiente durante 18 horas, después se calienta a 50°C durante 1 hora y después a 80°C por 1.5 horas adicionales. Se añaden metanol y agua y la mezcla se extrae en diclorometano, se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra *in vacuo*. El producto se purifica mediante cromatografía en sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y pentano (0-50%) para producir el compuesto del titulo (D13).

EM (ES+) m/e 241 & 243 $[M+{}^{t}Bu]^{+}$.

Método B

A una solución de pirrolidinona (0.797 ml, 10.4 mmol) en dimetilformamida (10 ml) a 0°C se añade hidruro de sodio (60% en peso en aceite, 416 mg, 10.4 mmol) en porciones. La mezcla resultante se deja agitar a 0°C durante 30 minutos. Una solución de 5-bromo-2-cloropiridina (1.00 g,

148

5.20 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se añade y la mezcla resultante se deja calentar a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla después se deja calentar a 50°C durante 1 hora y 80°C durante 1.5 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla se templa con metanol y agua, se extrae con diclorometano (3 x 100ml) y se seca sobre sulfato de magnesio. La mezcla cruda se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo y pentano (0-50%) para producir el producto (D13).

EM (ES+) m/e 241 & 243 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 14

2-(4-bromofenil)-6-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (D14)

Método A

Una mezcla de 6-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (500 mg, 2.20 mmol), ácido (4-bromofenil)borónico (885 mg, 4.40 mmol; comercialmente disponible de, por ejemplo, Aldrich), acetato de cobre (1.19 g, 6.60 mmol), piridina (0.36 ml, 4.40 mmol) y tamices moleculares (1.5 g) en diclorometano (20 ml) se deja agitar a temperatura ambiente en un matraz abierto a la atmósfera durante 48 horas, después unos 4 días adicionales. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celite, lavando con

diclorometano y metanol. El filtrado se evapora, se redisuelve en metanol y se pasa debajo de un cartucho SCx de 10 g, eluyendo con metanol, después una solución 2M de amoniaco en metanol. La mezcla cruda se purifica mediante cromatografía de fase inversa eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua (5-100%) para producir el producto (D14);

EM (ES+) m/e 382 & 384 $[M+H]^+$.

Método B

6-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (50 mg, 0.22 mmol), ácido 4-bromo-fenil borónico (88 mg, 0.44 mmol; comercialmente disponible de, por ejemplo, Aldrich), acetato de cobre (II) (120 mg, 0.66 mmol) y piridina (35 µl, 0.44 mmol) y tamices moleculares 4Å (150 mg) se agitan a temperatura ambiente bajo aire durante 72 horas. El crudo resultante después se carga en un cartucho de intercambio iónico pre-equilibrado de 1 g (SCX), eluyendo con metanol y amoniaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se evaporan y el crudo resultante se purifica mediante cromatografía de fase inversa para producir el compuesto del titulo como una sal fórmica. Este producto se carga en un cartucho de intercambio iónico pre-equilibrado de 1 g (SCX) y se eluye con metanol y metanol en amoniaco 2M. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan para producir el producto del titulo (D14).

EM (ES+) m/e 382/384 $[M+H]^+$.

150

DESCRIPCION 15

2-(6-bromo-3-piridinil)-6-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (D15)

Una mezcla de 6-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (200 mg, 0.88 mmol), ácido (6-bromo-3-piridinil)borónico (355 mg, 1.76 mmol), acetato de cobre (478 mg, 2.64 mmol), piridina ((0.142 ml, 1.76 mmol) y tamices moleculares (600 mg) en diclorometano (10 ml) se dejan agitar a temperatura ambiente en un matraz abierto a la atmósfera durante 240 horas. La mezcla de reacción se filtra a través de una almohadilla de celite, lavando con diclorometano y metanol. El filtrado se evapora, se redisuelve en metanol y se pasa debajo de un cartucho SCX de 10 g, eluyendo con metanol, después una solución 2M de amoniaco en metanol. Las fracciones básicas se combinan, se evaporan y se purifican mediante cromatografía de columna, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (0-10%). El producto impuro se re-purifica usando cromatografía de fase inversa, eluyendo con una mezcla de acetonitrilo y agua (5-100% y 3-60%) para producir el producto (D15);

EM (ES+) m/e 383 & 385 $[M+H]^+$.

151
150

DESCRIPCION 16

1-{5-[6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]-2-piridinil}-2-pirrolidinona (D16)

Método A

Una mezcla de 6-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (40.0 mg, 0.18 mmol), 1-(5-bromo-2-piridinil)-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 13) (48.0 mg, 0.20 mmol), yoduro de cobre (I) (10.0 mg, 0.05 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (6 µl, 0.05 mmol), y K_3PO_4 (137 mg, 0.65 mmol) se suspende en dioxano (3 ml) y se calienta, bajo argón, a 140°C durante 18 horas. La mezcla cruda se diluye con metanol, se aplica a un cartucho SCX (Varian unión-levigación, 5 g) y se lava con metanol seguido por una mezcla de amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan, se evaporan y se purifican adicionalmente mediante cromatografía en sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-5%) para producir el compuesto del titulo (D16).

EM (ES+) m/e 388 $[M+H]^+$.

Método B

Una mezcla de 6-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (40.0 mg, 0.18 mmol), 1-(5-bromo-2-piridinil)-2-pirrolidinona (se puede preparar como se

describe en la descripción 13) (48.0 mg, 0.20 mmol), yoduro de cobre (10.0 mg, 0.05 mmol), (1R,2R)-1,2-ciclohexanodiamina (6.00 µl, 0.05 mmol) y fosfato de potasio (137 mg, 0.65 mmol) en dioxano (3 ml) se calienta a reflujo toda la noche y después se deja enfriar el fin de semana. La mezcla se diluye con metanol y se pasa debajo de un cartucho SCX de 5 g, eluyendo con metanol después una solución 2M de amoniaco en metanol. Las fracciones básicas se combinan, se evaporan y se purifican mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (0-5%) para producir el producto (D16).

EM (ES+) m/e 388 $[M+H]^+$.

Método C

Una mezcla de 2-(6-bromo-3-piridinil)-6-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 15) (40 mg, 0.10 mmol), 2-pirrolidinona (15 µl, 0.20 mmol), carbonato de potasio (41 mg, 0.30 mmol), yoduro de cobre (I) (6 mg, 0.03 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (4 µl, 0.03 mmol) en dioxano (4 ml) se calienta a reflujo durante 24 horas. Las mismas cantidades nuevamente de 2-pirrolidinona, yoduro de cobre (I) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina se añaden y la mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas. Después el solvente se evapora *in vacuo*, el residuo se purifica por cartucho SCX seguido por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-10%). La columna se repite eluyendo con una

mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-7.5%) para producir el compuesto del titulo (D16).

EM (ES+) m/e 388 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 17

2-(6-bromo-3-piridinil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D17)

Una mezcla de 4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 9) (207 mg, 0.87 mmol), ácido (6-bromo-3-piridinil)borónico (204 mg, 1.74 mmol), acetato de cobre (472 mg, 2.61 mmol), piridina (140 µl, 1.74 mmol) y tamices moleculares (4Å, 750 mg) en diclorometano (10 ml) se agita abierto a la atmósfera durante 8 días. La mezcla cruda después se filtra a través de una almohadilla de celite y se lava con diclorometano y amoniaco. Después de la evaporación *in vacuo*, el residuo se purifica por cartucho SCX eluyendo con metanol primero después amoniaco 2M en metanol. Las fracciones de metanol que contienen el producto se combinan y evaporan *in vacuo*. El residuo después se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano en acetato de etilo (10:1 a 1:1) para producir el compuesto del titulo (D17).

EM (ES+) m/e 393 y 395 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 18

2-[6-(2-oxo-1-pirrolidinil)-3-piridinil]-4,5,7,8-tetrahidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D18)

Una mezcla de 2-(6-bromo-3-piridinil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 17) (73 mg, 0.19 mmol), CuI (11 mg, 0.06 mmol), K_2CO_3 (92 mg, 0.67 mmol), dioxano (3.7 ml), N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (0.006 ml, 0.06 mmol) y 2-pirrolidinona (0.028 ml, 0.37 mmol) se mezclan juntos y se calientan bajo Argón a reflujo alrededor de 10 minutos y se mantiene a esta temperatura durante 12.5 h. Después de 1.5 h adicionales más CuI (0.3 eq), K_2CO_3 (3.6 eq), N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (0.3 eq) y 2-pirrolidinona (2 eq) se añaden y la mezcla se calienta a reflujo por unas 2.75 h adicionales. La mezcla después se deja enfriar y se deja reposar a temperatura ambiente durante 77 h. La mezcla después se reduce bajo vacío y se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo 10:1 → 7:1 → 5:1 → 3:1 → 1:1 para proporcionar el compuesto del título (D18).

EM (ES+) m/e 398 $[M+H]^+$.

~~154~~ 155

DESCRIPCION 19

1-[5-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-2-piridinil]-2-pirrolidinona (D19)

Método A

1-{5-[6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]-2-piridinil}-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 16) (38.0 mg, 0.10 mmol) se disuelve en etanol (3 ml). Se añade paladio (5.0 mg, 10% en pasta de carbón) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo hidrógeno (presión atmosférica) durante 12 horas. La mezcla se filtra a través de celite y el filtrado se concentra *in vacuo*. El producto se purifica mediante cromatografía en sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-5%) para producir el compuesto del titulo (D19).

EM (ES+) m/e 298 $[M+H]^+$.

Método B

A una solución de 1-{5-[6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]-2-piridinil}-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la decripción 16) (38.0 mg, 0.10 mmol) en etanol (3 ml) se añade paladio en carbón (10% pasta 1:1) (5.00 mg) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente toda la noche bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla después se filtra, se evapora y se purifica

mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (0.5%) para producir el producto (D19);

EM (ES+) m/e 298 $[M+H]^+$.

Método C

Una solución de 1-{5-[6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]-2-piridinil}-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 16) (145 mg, 0.37 mmol) y paladio en carbón (15 mg) en etanol (5 ml) se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La mezcla después se filtra a través de una almohadilla de celite lavando con etanol. El solvente se evapora *in vacuo*, el residuo resultante purificado por cartucho SCX, seguido por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-5%) para producir el compuesto del titulo (D19).

EM (ES+) m/e 298 $[M+H]^+$.

Método D

Una solución de 2-[6-(2-oxo-1-pirrolidinil)-3-piridinil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 18) (51 mg, 0.13 mmol) en diclorometano (4 ml) se trata con ácido trifluoroacético (2 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora 50 minutos. La mezcla después se diluye con metanol (ca. 5 ml) y se purifica mediante SCX eluyendo con

metanol y después metanol/amoniaco (2M). Las fracciones apropiadas se combinan y después se reducen para proporcionar el compuesto del titulo (D19).

EM (ES+) m/e 298 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 20

1-{4-[6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidinona (D20)

Método A

Una mezcla de 6-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 5) (40.0 mg, 0.18 mmol), 1-(4-bromofenil)-2-pirrolidinona (48.0 mg, 0.20 mmol), yoduro de cobre (I) (10.0 mg, 0.05 mmol), trans-1,2-diaminociclohexano (6 µl, 0.05 mmol), y K_3PO_4 (137 mg, 0.65 mmol) se suspende en dioxano (3 ml) y se calienta, bajo argón, a 140°C durante 18 horas. La mezcla cruda se diluye con metanol, se aplica a un cartucho SCX (Varian unión-levigación, 10 g) y se lava con metanol seguido por una mezcla de amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan, se evaporan y se purifican adicionalmente mediante cromatografía en sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-3%) para producir el compuesto del titulo (D20).

EM (ES+) m/e 387 $[M+H]^+$.

158

Método B

1-{4-[6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidinona (D20) se puede preparar a partir de 6-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (40.0 mg, 0.18 mmol) (se puede preparar como se describe en la descripción 5) usando un procedimiento análogo a aquel que se describe en la descripción 16 sustituyendo 1-(5-bromo-2-piridinil)-2-pirrolidinona por 1-(4-bromofenil)-2-pirrolidinona.

EM (ES+) m/e 387 $[M+H]^+$.

Método C

Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-6-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 14) (140 mg, 0.37 mmol), pirrolidinona (56.0 µl, 0.74 mmol) carbonato de potasio (184 mg, 1.33 mmol), yoduro de cobre (21.0 mg, 0.11 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (12.0 µl, 0.11 mmol) en dioxano anhidro (6 ml) se calienta a reflujo toda la noche. Una porción adicional de pirrolidinona (56.0 µl, 0.74 mmol), carbonato de potasio (184 mg, 1.33 mmol), yoduro de cobre (21.0 mg, 0.11 mmol) y N,N'-dimetil -1,2-etanodiamina (12.0 µl, 0.11 mmol) se añaden y se calienta a reflujo continuado durante 24 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente la mezcla se pasa debajo de un cartucho SCX 10 g, eluyendo con metanol y después una solución 2M de amoniaco en metanol. La purificación se lleva a cabo mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en

159

metanol y diclorometano (0-4%) para producir el producto (D20).

EM (ES+) m/e 387 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 21

2-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H9-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D21)

Método A

Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 12) (222 mg, 0.57 mmol), 2-pirrolidinona (96 mg, 0.09 ml, 1.13 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (26 mg, 0.029 mmol), (9,9-dimetil-9H-xantano-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (49 mg, 0.086 mmol) y carbonato de cesio (279 mg, 0.86 mmol) se suspende en dioxano (7 ml) y se calienta, bajo argón, a reflujo durante 18 horas. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (x2), se secan sobre sulfato de magnesio y el solvente se evapora *in vacuo*. El producto crudo se tritura en hexano y se filtra, y después se purifica adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de metanol en diclorometano (0-3%) para producir el compuesto del título (D21).

EM (ES+) m/e 341 $[M+H]^+$.

160

Método B

Una mezcla 2-(4-bromofenil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 12) (179 mg, 0.46 mmol), K_2CO_3 (227 mg, 1.64 mmol), CuI (26 mg, 0.14 mmol), N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (0.015 ml, 0.14 mmol) y 2-pirrolidinona (0.070 ml, 0.91 mmol) en dioxano (9 ml) se calienta a reflujo alrededor de ~15 minutos y después se deja a esta temperatura toda la noche. Más K_2CO_3 (3.6 eq), CuI (0.3 eq), N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (0.3 eq) y 2-pirrolidinona (2 eq) se añaden después de unas 1.5 horas adicionales (la reacción se enfría antes de añadir los reactivos) y la mezcla resultante se calienta a reflujo bajo argón por 3.5 horas adicionales y después por 2.5 horas adicionales. Se añade más dioxano (5 ml) para reemplazar la pérdida y la mezcla se deja a reflujo bajo argón por 1 hora adicional. Más K_2CO_3 (3.6 eq), CuI (0.3 eq), 2-pirrolidinona (2 eq) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (0.3 eq) se añaden y la mezcla se deja agitar a reflujo bajo argón toda la noche. Después de 16.5 horas, más dioxano (4 ml) se añade y la mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente. El solvente después se remueve, el residuo se trata con diclorometano (~25 ml) y la mezcla se filtra a través de celite lavando con más diclorometano. El filtrado después se reduce y el residuo se purifica mediante cromatografía en gel de sílice fluyendo con diclorometano → diclorometano:metanol 50:1 → 25:1. El residuo parcialmente purificado después se tritura con hexano: acetato de etilo 10:1 para proporcionar el compuesto del titulo (D21).

161

160

EM (ES+) m/e 397 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 22

1-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidinona (D22)

Método A

1-{4-[6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 20) (23.0 mg, 0.06 mmol) se disuelve en etanol (3 ml). Se añade paladio (5.0 mg, 10% en pasta de carbón) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo hidrógeno (presión atmosférica) durante 12 horas. La mezcla se filtra a través de celite y el filtrado se concentra *in vacuo*. El producto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-10%) para producir el compuesto del titulo (D22).

EM (ES+) m/e 297 $[M+H]^+$.

Método B

1-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidinona (D22) se puede preparar a partir de 1-{4-[6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 20) (23.0 mg, 0.06 mmol) usando

un procedimiento análogo al que se describe en la descripción 19;

EM (ES+) m/e 297 $[M+H]^+$.

Método C

Una solución/suspensión de 1-{4-[6-(fenilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 20) (180 mg, 0.47 mmol) en etanol (20 ml) se agita a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 72 horas. La mezcla después se filtra a través de celite y se evapora para producir el producto crudo que se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (0-10%) para producir el producto (D22).

EM (ES+) m/e 297 $[M+H]^+$.

Método D

A una solución de 2-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 21) (189 mg, 0.48 mmol) en diclorometano (12 ml) se añade ácido trifluoracético (6 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 1 hora y después se diluye con metanol. La reacción se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (D22).

EM (ES+) m/e 297 $[M+H]^+$.

Método E

Una solución de 2-[4-(2-oxo-1-pirrolidinil)fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 21) (132 mg, 0.33 mmol) en DCM (5 ml) se trata con TFA (2.5 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambeinte durante 1.5 horas. La mezcla después se diluye con metanol (~5 ml) y se pasa a través de un cartucho de SCX eluyendo con metanol y después $MeOH/NH_3$ (2M) para proporcionar el compuesto del titulo (D22).

EM (ES+) m/e 297 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 23

4-[6-[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzóico (D23)

A 2-(4-cianofenil)-4,5,7,8-tetrahidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 10) (750 mg, 2.22 mmol) en etanol (7.5 ml) se añade solución de hidróxido de sodio al 10% (7.5 ml), y la reacción se calienta a reflujo, bajo argón, durante 5 horas. La solución de hidróxido de sodio al 10% (10 ml) se añade y la agitación se continúa a reflujo, bajo argón, toda la noche. La reacción se enfría a temperatura ambiente y el solvente se reduce

parcialmente *in vacuo*. El producto crudo resultante se disuelve en agua y se acidifica con ácido clorhídrico 5N. Se añade acetato de etilo, y el producto se extrae en acetato de etilo (x3). Las fracciones orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de magnesio y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (D23).

EM (ES+) m/e 356 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 24

2-{4-[(metilamino)carbonil]fenil}-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D24)

A una suspensión de ácido 4-[6-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-5,6,7,8-tetrahidropirazlo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzoico (se puede preparar como se describe en la descripción 23) (185 mg, 0.52 mmol) en diclorometano (10 ml) se añade 1,1'-(oxometanodiil)bis-1H-imidazol (168 mg, 1.04 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente, bajo argón, toda la noche. Se añade metilamina (64 mg, 2.07 mmol) y la agitación se continua, bajo argón, a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla cruda resultante se diluye con agua, y se extrae con diclorometano (x2). Las fracciones orgánicas combinadas se lavan con agua (x1), se secan sobre sulfato de magnesio y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (D24).

EM (ES+) m/e 371 $[M+H]^+$.

163

DESCRIPCION 25

N-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (D25)

Una solución de 2-{4-[(metilamino)carbonil]fenil}-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (184 mg, 0.50 mmol; se puede preparar como se describe en la descripción 24) en diclorometano (2 ml) se trata con ácido trifluoroacético (2 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se diluye con metanol y se pasa debajo de un cartucho SCX eluyendo con metanol y después una solución 2M de amoniaco en metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan para producir el compuesto del titulo (D25).

EM (ES+) m/e 271 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 26

2-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D26)

Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (150 mg, 0.38 mmol) (se puede preparar como se describe en la descripción 12), 1,3-oxazolidin-2-ona (100 mg, 1.15 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (18.0 mg, 0.02 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xantano (35.0 mg, 0.06 mmol) y carbonato de

cesio (195 mg, 0.60 mmol) en dioxano (4 ml) se calienta a reflujo bajo argón durante 3 horas y después en el microondas durante 2 horas a 150°C. La mezcla se diluye con acetato de etilo, se filtra a través de celite y se lava con 2 x 20 ml de agua. Las capas de acetato de etilo combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/pentano (50-100%) para producir el producto (D26).

EM (ES+) m/e 399 $[M+H]^+$.

Método B

Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 12) (160 mg, 0.41 mmol), 2-oxazolidinona (71 mg, 0.82 mmol), carbonato de potasio (170 mg, 1.23 mmol), yoduro de cobre (I) (24 mg, 0.12 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (13 µl, 0.12 mmol) en dioxano (10 ml) se calienta a reflujo toda la noche. Las mismas cantidades nuevamente de 2-oxazolidinona, yoduro de cobre (I) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina se añaden y la mezcla se calienta durante 6 horas. La mezcla de reacción se transfiere a un recipiente de microondas, las mismas cantidades nuevamente de 2-oxazolidinona, yoduro de cobre (I) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina se añaden y la mezcla se calienta a 100°C en microondas durante 1 hora. Las mismas cantidades nuevamente de 2-oxazolidinona, yoduro de cobre (I) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina se añaden y la mezcla se

167

calienta a 100°C en microondas por 2 horas adicionales. La mezcla cruda se filtra a través de una almohadilla de celite lavando con metanol. El solvente se evapora *in vacuo*, el residuo se toma en acetato de etilo, se lava con agua y salmuera, después se seca sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación del solvente *in vacuo*, el residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla al 50% de acetato de etilo en hexano para producir el compuesto del titulo (D26).

EM (ES+) m/e 343 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 27

3-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (D27)

Método A

Una solución de 2-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (40.0 mg, 0.10 mmol) (se puede preparar como se describe en la descripción 26) en diclorometano (1 ml) se trata con ácido trifluoroacético (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluye con metanol y se pasa debajo de un cartucho SCX, eluyendo con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan para producir el compuesto del titulo (D27).

EM (ES+) m/e 299 $[M+H]^+$.

168

Método B

A una solución de 2-[4-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il)fenil]-4,5-7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 26) (104 mg, 0.26 mmol) en dioxano (1 ml) se añade ácido clorhídrico 4M en dioxano (2 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 20 horas. La mezcla de reacción se diluye con metanol y después se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (D27).

EM (ES+) m/e 299 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 28

2-[4-(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinil)fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D28)

Método A

Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (150 mg, 0.38 mmol) (se puede preparar como se describe en la descripción 12), 1-metil-2-imidazolidinona (115 mg, 1.15 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (18.0 mg, 0.02 mmol), 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfino)xanteno (35.0 mg, 0.06 mmol) y carbonato de cesio (195 mg, 0.60 mmol) en dioxano (4 ml) se calienta a reflujo

669

bajo argón durante 3 horas. La mezcla se deja enfriar a temperatura ambiente, se diluye con acetato de etilo, se filtra a través de celite y se lava con 2x20 ml de agua. Las capas de acetato de etilo combinadas se secan sobre sulfato de magnesio, se filtran y se evaporan. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de acetato de etilo/pentano (50-100%) para producir el producto (D28).

EM (ES+) m/e 412 $[M+H]^+$.

Método B

Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H9-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 12) (80 mg, 0.20 mmol), 1-metil-2-imidazolidinona (20 mg, 0.40 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (9 mg, 0.01 mmol), (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (17 mg, 0.03 mmol) y carbonato de cesio (98 mg, 0.3 mmol) se suspende en dioxano (4 ml) y se calienta, bajo argón, a reflujo durante 18 horas. Unos 2 eq adicionales de 1-metil-2-imidazolidinona, 0.05 eq de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), 0.15 eq de (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) y 1.5 eq de carbonato de cesio se añaden en dioxano (2 ml) y la reacción se deja a reflujo, bajo argón, por unas 4 horas adicionales. La reacción se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y se extrae con acetato de etilo (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavan con agua (x2), salmuera (x1), se secan sobre sulfato de magnesio y el solvente se evapora *in vacuo*. El producto crudo se

170

purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo en hexano (0-30%) para producir el compuesto del título (D28).

EM (ES+) m/e 412 $[M-^tBu]^+$.

DESCRIPCION 29

1-Metil-3-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-imidazolidinona (D29)

Método A

Una solución de 2-[4-(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinil)fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (122 mg, 0.30 mmol) (se puede preparar como se describe en la descripción 28) en diclorometano (1 ml) se trata con ácido trifluoroacético (1 ml) y se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluye con metanol y se pasan debajo de un cartucho de SCX, eluyendo con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan para producir el compuesto del título (D29).

EM (ES+) m/e 312 $[M+H]^+$.

Método B

A una solución de 2-[4-(3-metil-2-oxo-1-imidazolidinil)fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

(se puede preparar como se describe en la descripción 28) (47 mg, 0.11 mmol) en dioxano (1 ml) se añade ácido clorhídrico 4M en dioxano (2 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón durante 5 horas. La mezcla de reacción se diluye con metanol y se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combian y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (D29).

EM (ES+) m/e 312 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 30

(1Z)-N-hidroxietanimidamida (D30)

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 un horno de vacío para producir el producto (D30).

^{1}H RMN (d^6-DEMO) δ 1.62 (3H, s), 5.34 (2H, br s), 8.65 (1H, s).

172

DESCRIPCION 31

6-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina (D31)

Método A

A una suspensión de 2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 7) (100 mg, 0.73 mmol) en diclorometano (5 ml) se añade ciclobutanona (55 µl, 0.73 mmol) seguido por ácido acético (1 gota) y triacetoxiborohidruro de sodio (186 mg, 0.88 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluye con metanol y se purifica mediante el cartucho SCX para producir el compuesto del titulo (D31).

EM (ES+) m/e 192 $[M+H]^+$.

Método B

2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 7) (0.13, 0.95 mmol) en diclorometano (3 ml) se trata con ciclobutanona (0.08 g, 1.13 mmol) y cantidad catalítica de ácido acético. Después de 10 minutos la reacción entonces se trata con triacetoxiborohidruro de sodio (0.42 g, 1.9 mmol) y se agita durante 2 horas. La mezcla de reacción después se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico SCX y se lava con metanol y después solución 2M de amoniaco en metanol. Las fracciones que contienen amoníaco después se combinan y se reducen y el producto crudo resultante (D31) se puede usar

sin purificación adicional;

EM (ES+): $[M+H]^+$ a m/z 192.16.

DESCRIPCION 32

2-[4-(metilsulfonil)fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D32)

Una solución de 4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 9) (75 mg, 0.32 mmol), ácido [4-(metilsulfonil)fenil]borónico (128 mg, 0.64 mmol), acetato de cobre (116 mg, 0.64 mmol), tamices moleculares (4Å, 0.2 g) y piridina (52 µl, 0.64 mmol) en diclorometano (2.5 ml) se agita a temperatura ambiente abierto a la atmósfera durante 60 horas. La mezcla después se diluye con metanol y se filtra a través de almohadilla de celite lavando con metanol. El solvente se evapora *in vacuo*. El residuo se toma en acetato de etilo y se lava con agua y carbonato hidrógeno de sodio acuoso al 5%, después se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora *in vacuo*. El residuo resultante se purifica por MDAP para producir el compuesto del titulo (D32).

EM (ES+) m/e 392 $[M+H]^+$.

174

DESCRIPCION 33

2-[4-(1-piperidinil)fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D33)

Una solución de 2-(4-bromofenil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 12) (150 mg, 0.38 mmol), piperidina (76 µl, 0.76 mmol), [2'-(diciclohexilfosfanil)-2-bifenilil]dimetilamina (24 mg, 0.06 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (174 mg, 0.20 mmol), y terc-butóxido de sodio (73 mg, 0.76 mmol) en dioxano (4.5 ml) se calienta a 120°C en microondas (absorción normal) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con metanol y después se purifica mediante SCX, eluyendo con metanol y después amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo en hexano (0-50%) para producir el compuesto del titulo.

EM (ES+) m/e 397 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 34

2-[4-(3-metil-1,2,4-ozadiazol-5-il)fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D34)

A una suspensión de acido 4-[6-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-

5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzoico (se puede preparar como se describe en la descripción 23) (185 mg, 0.52 mmol) en diclorometano (10 ml) se añade 1,1'-(oxometanodiil)bis-1H-imidazol (168 mg, 1.04 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente, bajo argón, toda la noche. El solvente se evapora *in vacuo*. Tolueno (5 ml) y después (1Z)-N-hidroxietanimidamida (se puede preparar como se describe en la descripción 30) (116 mg, 1.56 mmol) se añade y al mezcla de reacción se calienta, bajo argón, a reflujo toda la noche. Unos 2 eq. adicionales, de 1,1'-(oxometanodiil)bis-1H-imidazol se añade y se agita continuo por unos 40 minutos adicionales. Unos 3 eq. adicionales de (1Z)-N-hidroxietanimidamida se añaden y se agita continuado por unas 3 horas adicionales. La reacción se enfría a temperatura ambiente y el solvente se evapora *in vacuo*. La mezcla cruda resultante se diluye con diclorometano y agua, y se extrae en diclorometano (x2). Las fracciones orgánicas combinadas se lavan con agua (x1), se secan sobre sulfato de magnesio y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (D34).

EM (ES+) m/e 340 $[M-^tBu]^+$.

DESCRIPCION 35

2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-2,3,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (D35)

A una solución de 2.[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-4,5,7,8-

tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede prparar como se describe en la descripción 34) (159 mg, 0.40 mmol) en diclorometano (12 ml) se añade ácido trifluoroacético (6 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se diluye con metanol. La reacción se purifica mediante SCX, eluyendo con metanol y después amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (D35).

EM (ES+) m/e 296 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 36

2-[4-(aminocarbonil)fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D36)

A una suspensión de ácido 4-[6-([(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzoico (se puede preparar como se describe en la descripción 23) (185 mg, 0.52 mmol) en diclorometano (10 ml) se añade 1,1'-(oxometanodiil)bis-1H-imidazol (168 mg, 1.04 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente, bajo argón, toda la noche. Se añade amoniaco (0.88M, 35 mg, 2.07 mmol) y se agita continuo, bajo argón, a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla cruda resultante se diluye con agua, y se extrae con diclorometano (x2). Las fracciones orgánicas combinadas se lavan con agua (x1), se secan sobre sulfato de magnesio y el

solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (D36).

EM (ES+) m/e 301 $[M-^tBu]^+$.

DESCRIPCION 37

4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (D37)

A una solución de 2-[4-(aminocarbonil)fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 36) (167 mg, 0.47 mmol) en diclorometano (14 ml) se añade ácido trifluoroacético (7 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 2 horas y después se diluye con metanol. La reacción se purifica mediante SCX, eluyendo con metanol y después amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (D37).

EM (ES+) m/e 257 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 38

2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (D38)

A una solución de 2-[4-(metilsulfonil)fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 32) (10 mg, 0.03 mmol) en

dioxano (1 ml) se añade ácido clorhídrico 4M en dioxano (2 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con metanol y después se purifica mediante SCX, eluyendo con metanol y después amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (D38).

EM (ES+) m/e 292 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 39

2-{4-[(metilsulfonil)amino]fenil}-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D39)

A ácido {4-[(metilsulfonil)amino]fenil}borónico (disponible comercialmente de, por ejemplo, Combi-Blocks) (127 mg, 0.29 mmol) en diclorometano (3 ml) se añade acetato de cobre (II) (107 mg, 0.59 mmol) y tamices moleculares 4Å (190 mg), y la reacción se agita a temperatura ambiente, abierto al aire, durante 10 minutos. 4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 9) (70 mg, 0.29 mmol) se añade y la reacción se agita a temperatura ambiente, abierto al aire, toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con metanol y se filtra a través de una almohadilla de celite, se lava con metanol. Los solventes se evaporan *in vacuo*. Acetato de etilo y agua se añaden, y el producto se extrae en acetato de etilo (x3), se lava con

179

agua (x1), después solución de bicarbonato de sodio saturado (x1), y después se seca sobre sulfato de magnesio. El solvente se evapora *in vacuo*. El producto crudo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de acetato de etilo en hexano (0-50%). Las fracciones relevantes se combinan y el solvente se evapora *in vacuo*. El producto crudo resultante se purifica adicionalmente por Autopreparación dirigida por masa para producir el compuesto del titulo (D39).

EM (ES+) m/e 407 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 40

N-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]metanosulfonamida (D40)

A una solución de 2-[4-{(metilsulfonil)amino}fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carnoxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 39) (16 mg, 0.039 mmol) en dioxano (1 ml) se añade ácido clorhídrico 4M en dioxano (2 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con metanol y después se purifica mediante SCX, eluyendo con metanol y después amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (D40).

EM (ES+) m/e 307 $[M+H]^+$.

180

DESCRIPCION 41

2-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D41)

A una suspensión de ácido 4-[6-{[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil}-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzoico (se puede preparar como se describe en la descripción 23) (185 mg, 0.52 mmol) en diclorometano (10 ml) se añade 1,1'-(oxometanodiil)bis-1H-imidazol (168 mg, 1.04 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente, bajo argón, toda la noche. Se añade dimetilamina (93 mg, 2.07 mmol) y se agita continuo, bajo argón, a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla cruda resultante se diluye con agua, y se extrae con diclorometano (x2). Las fracciones orgánicas combinadas se lavan con agua (x1), se secan sobre sulfato de magnesio y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (D41).

EM (ES+) m/e 385 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 42

N,N-dimetil-4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (D42)

A una solución de 2-{4-[(dimetilamino)carbonil]fenil}-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 41) (194 mg, 0.50 mmol) en

diclorometano (14 ml) se añade ácido trifluoroacético (7 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 2 horas y después se diluye con metanol. La reacción se purifica mediante SCX eluyendo con metanol y después amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo*. El producto crudo resultante se purifica adicionalmente mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-3%) para producir el compuesto del titulo (D42).

EM (ES+) m/e 285 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 43

2-[4-(1-piperidinil)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (D43)

A una solución de 2-[4-(1-piperidinil)fenil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 33) (70 mg, 0.18 mmol) en dioxano (1 ml) se añade ácido clorhídrico 4M en dioxano (2 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con metanol y después se purifica mediante SCX, eluyendo con metanol y después amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo* para proporcionar el compuesto del titulo (D43).

EM (ES+) m/e 297 $[M+H]^+$.

182

DESCRIPCION 44

2-{4-(1-pirrolidinil)fenil}-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D44)

Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 12) (200 mg, 0.51 mmol), pirrolidina (73 mg, 1.02 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (234 mg, 0.26 mmol), [2'-(diciclohexilfosfanil)-2-bifenilil]dimetilamina (30 mg, 0.08 mmol) y terc-butóxido de sodio (98 mg, 1.02 mmol) en dioxano (4 ml) se calienta a 120°C en microondas (absorción normal) durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con metanol y después se purifica mediante SCX, eluyendo con metanol y después amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo*. El producto crudo se purifica mediante cromoatografia de columna en gel de sílice, fluyendo con una mezcla de acetato de etilo en hexano (0-40%) para producir el compuesto del titulo (D44).

EM (ES+) m/e 383 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 45

2-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (D45)

A una solución de 2-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-4,5,7,8-

183

tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 44) (79 mg, 0.21 mmol) en dioxano (3 ml) se añade ácido clorhídrico 4M en dioxano (2 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, toda la noche. La mezcla de reacción se diluye con metanol y después se purifica mediante SCX, eluyendo con metanol y después amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del título (D45).

EM (ES+) m/e 283 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 46

2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (D46)

Una solución de 2-(4-bromofenil)-6-(fenilmetil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]-azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 14) (49 mg, 0.13 mmol) en etanol (5 ml) con paladio (pasta Pd/C al 10%) como un catalizador (10 mg) se agita bajo una atmósfera de hidrógeno toda la noche. Al siguiente día, la mezcla resultante se filtra a través de celite para producir el compuesto del título que se puede usar sin purificación adicional (D46).

EM (ES+) m/e 214 $[M+H]^+$.

184

DESCRIPCION 47

3-oxo-2-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-3,3a,4,5,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D47)

Una mezcla de diclorhidrato de 4-hidrazino-1-(fenilmetil)piperidina (comercialmente disponible de, por ejemplo, Aurora Screening Library) (2.68 g, 9.63 mmol) y terc-butanol (60 ml) se añade a 1-(1,1-dimetiletilo) 4-etil 5-oxohexahidro-1H-azepina-1,4-dicarboxilato (se puede preparar como se describe en Synthetic Communications (1992), 22(9), 1249-58) (2.50 g, 8.76 mmol) seguido por trietilamina (7.33 ml, 52.59 mmol) y la suspensión resultante se calienta a reflujo alrededor de ~10 minutos bajo argón. La solución amarilla clara resultante después se mantiene a esta temperatura durante 65 horas. La mezcla después se deja enfriar a temperatura ambiente alrededor de ~2 horas y la mezcla se reduce bajo vacío para proporcionar el residuo sólido coloreado crema. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice se eluye con diclorometano:metanol 50:1 →25:1 →10:1 produce un producto que se divide entre agua y diclorometano (100 ml cada uno) las capas se separan y la capa orgánica se lava con más agua (100 ml), seguido por salmuera (100 ml) y después se seca (Na_2SO_4), se filtra y se reduce para proporcionar el compuesto del titulo (D47).

EM (ES+) m/e 427 $[M+H]^+$.

185

DESCRIPCION 48

2-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-3-{[(trifluorometil)sulfoniloxi]oxi}-3,3a,4,5,7,8-hexahidropirazol[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D48)

Una solución de 3-oxo-2-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-3,3a,4,5,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 47) (278 mg, 0.65 mmol) en diclorometano (8 ml) se trata con diisopropiletilamina (0.36 ml, 2.07 mmol) seguido por 1,1,1-trifluoro-N-fenil-N-[(trifluorometil)sulfonil]metanosulfonamida (373 mg, 1.04 mmol) y la solución resultante se calienta a reflujo alrededor de 5 minutos y después se mantiene a esta temperatura bajo argón, por 22.5 horas. La mezcla después se deja enfriar alrededor de 3.5 horas y después se reduce bajo argón. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano:acetato de etilo 10:1 → 7:1 → 5:1 → 3:1 →1:1 produciendo el compuesto del titulo (D48).

EM (ES+) m/e 559 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 49

2-(4-piperidinil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D49)

Una mezcla de 2-[1-(fenilmetil)-4-piperidinil]-3-

186

{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,3a,4,5,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 48) (355 mg, 0.64 mmol) en acetato de etilo (9 ml) y metanol (3 ml) se trata con trietilamina (0.443 ml, 3.18 mmol) y después $Pd(OH)_2/C$(20% p/p, 70 mg) y la mezcla resultante se agita bajo una atmósfera de H_2 durante 18.5 horas. La mezcla después se filtra a través de kieselguhr y se reduce bajo vacío. La purificación por Autopreparación dirigida por masa produce el compuesto del titulo (D49).

EM (ES+) m/e 321 $[M+H]^+$.

DESCRIPCION 50

2-[1-(6-metil-3-piridinil)-4-piperidinil]-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (D50)

2-(4-piperidinil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 49) (65 mg, 0.21 mmol), 5-bromo-2-metilpiridina (52 mg, 0.30 mmol), acetato de paladio (5 mg, 0.02 mmol), (+/-) BINAP (25 mg, 0.04 mmol), terc-butóxido de sodio (39 mg, 0.041 mmol) y dioxano (2 ml) se mezclan y se calientan a reflujo bajo argón y se mantiene a esta temperatura durante 14 horas. Después de 1.5 horas adicioanles, más 5-bromo-2-metilpiridina (1.5 eq), acetato de paladio (0.1 eq), (+/-) BINAP (0.2 eq) y terc-butóxido de sodio (2 eq) se añaden y la mezcla se agita a reflujo bajo argón durante 7 horas

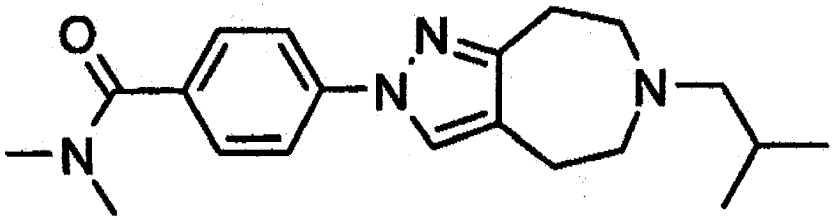
187

adicionales, la mezcla después se deja enfriar alrededor de 45 minutos y después se diluye con metanol y se purifica mediante SCX eluyendo con metanol, después metanol 2M/NH_3. La purificación adicional por SPE(Si) eluyendo con diclorometano:metanol 50:1 →25:1 →10:1. La purificación adicional mediante autopreparación dirigida por masa produce el compuesto del titulo (D50).

EM (ES+) m/e 412 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 1

N,N-dimetil-4-[6-(2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzamida (E1)



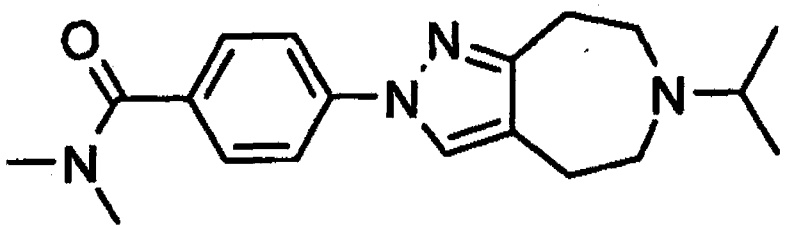
Una solución de N,N-dimetil-4-(5,6,7,8-etrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (24.0 mg, 0.085 mmol) (se puede preparar como se describe en la descripción 42) en diclorometano (2 ml) se trata con 2-metilpropanal (16.0 µl, 0.17 mmol) y ácido acético (1 gota) y se agita a temperatura ambiente. Triacetoxiborohidruro de sodio (36.0 mg, 0.17 mmol) se añade y al mezcla se agita a temperatura ambiente durante aproximadamente 50 horas. La mezcla se diluye con metanol y se pasa

debajo de un cartucho de SCX eluyendo con metanol y después una solución 2M de amoniaco en metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan para producir el compuesto del titulo (E1).

EM (ES+) m/e 357 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 2

N,N-dimetil-4-[6-(1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzamida (E2)



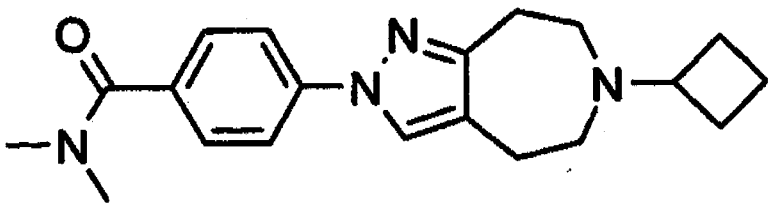
N,N-dimetil-4-[6-(1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzamida (E2) se puede preparar a partir de N,N-dimetil-4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (se puede preparar como se describe en la descripción 42) (24.0 mg, 0.085 mmol) usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 1 sustituyendo 2-metilpropanal por acetona.

EM (ES+) m/e 327 $[M+H]^+$.

189

EJEMPLO 3

4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-N,N-dimetilbenzamida (E3)

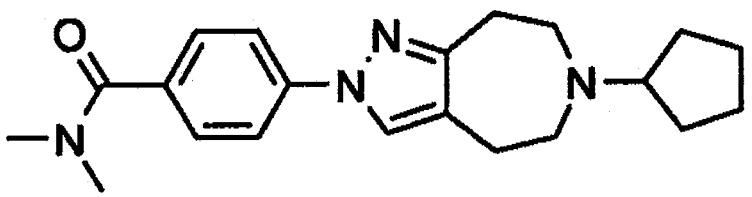


4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazlo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-N,N-dimetilbenzamida (E3) se puede preparar a partir de N,N-dimetil-4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-benzamida (se puede preparar como se describe en la descripción 42) (24.0 mg, 0.085 mmol) usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 1 sustituyendo 2-metilpropanal por ciclobutanona.

EM (ES+) m/e 339 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 4

4-(6-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-N,N-dimetilbenzamida (E4)



4-(6-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidropirazlo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-

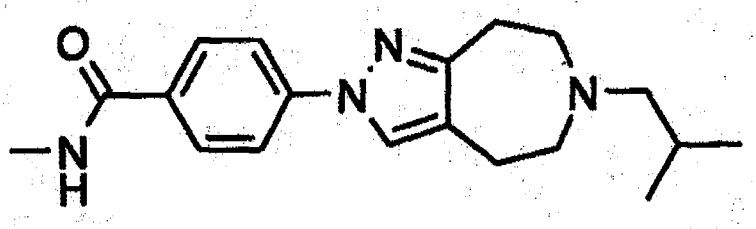
190

N,N-dimetilbenzamida (E4) se puede preparar a partir de N,N-dimetil-4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-benzamida (se puede preparar como se describe en la descripción 42) (24.0 mg, 0.085 mmol) usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 1 sustituyendo 2-metilpropanal por ciclopentanona.

EM (ES+) m/e 353 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 5

N-metil-4-[6-(2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzamida (E5)



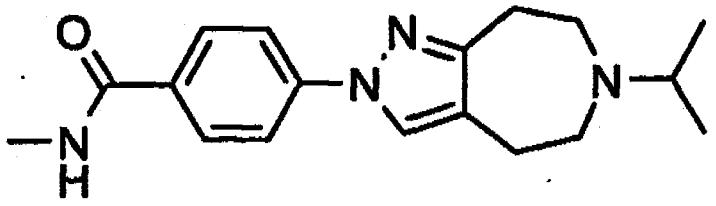
Una solución de N-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (se puede preparar como se describe en la descripción 25) (30.0 mg, 0.11 mmol) en diclorometano (3 ml) se trata con 2-metilpropanal (20.0 µl, 0.22 mmol) y ácido acético (1 gota) y se agita a temperatura ambiente. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (47.0 mg, 0.22 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla se diluye con metanol y se pasa debajo de un cartucho SCX eluyendo con metanol y después una solución 2M de amoniaco en metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan para producir el compuesto del titulo (E5);

190 191

EM (ES+) m/e 327 $[M+NH_3]^+$.

EJEMPLO 6

N-metil-4-[6-(1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzamida (E6)



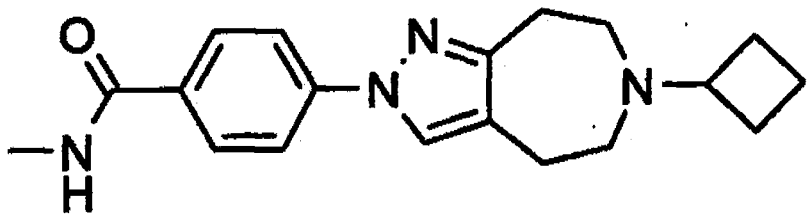
N-metil-4-[6-(1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzamida (E6) se puede preparar a partir de N-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (se puede preparar como se describe en la descripción 25) (30.0 mg, 0.11 mmol) usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 5 sustituyendo 2-metilpropanal por acetona.

EM (ES+) m/e 313 $[M+H]^+$.

192

EJEMPLO 7

4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-N-metilbenzamida (E7)

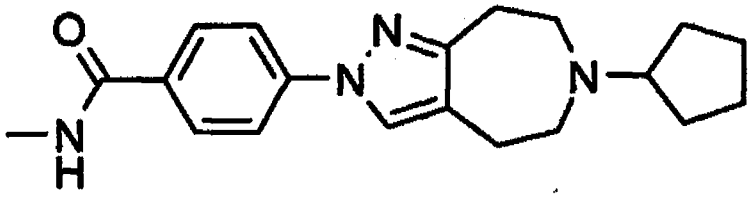


4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-N-metilbenzamida (E7) se puede preparar a partir de N-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (se puede preparar como se describe en la descripción 25) (30.0 mg, 0.11 mmol) usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 5 sustituyendo 2-metilpropanal por ciclobutanona.

EM (ES+) m/e 325 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 8

4-(6-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-N-metilbenzamida (E8)



4-(6-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-

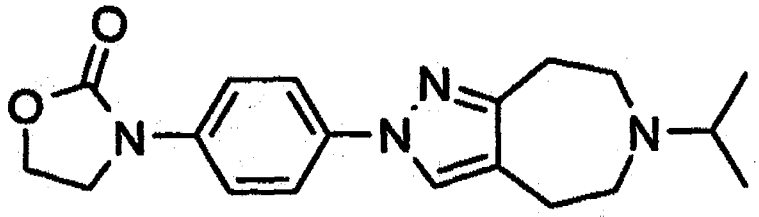
193

N-metilbenzamida (E8) se puede preparar a partir de N-metil-4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (se puede preparar como se describe en la descripción 25) (30.0 mg, 0.11 mmol) usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 5 sustituyendo 2-metilpropanal por ciclopentanona.

EM (ES+) m/e 339 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 9

3-{4-[6-(1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-1,3-oxazolidin-2-ona (E9)



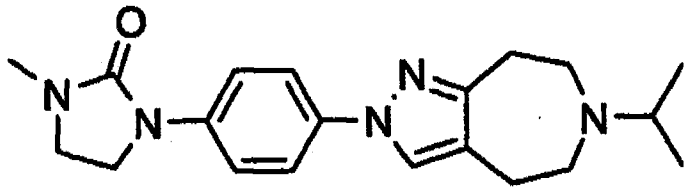
Una solución de 3-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (25.0 mg, 0.08 mmol) (se puede preparar como se describe en la descripción 27) en diclorometano (3 ml) se trata con acetona (25.0 µl, 0.34 mmol) y ácido acético (1 gota) y se agita a temperatura ambiente. Triacetoxiborohidruro de sodio (72.0 mg, 0.34 mmol) se añade y la mezcla se agita durante 3 horas y después toda la noche. La mezcla se diluye con metanol y se pasa debajo de un cartucho SCX eluyendo con metanol y después una solución 2M de amoniaco en metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan para producir el compuesto del titulo (E9).

194

EM (ES+) m/e 341 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 10

1-metil-3-{4-[6-(1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-imidazolidinona (E10)



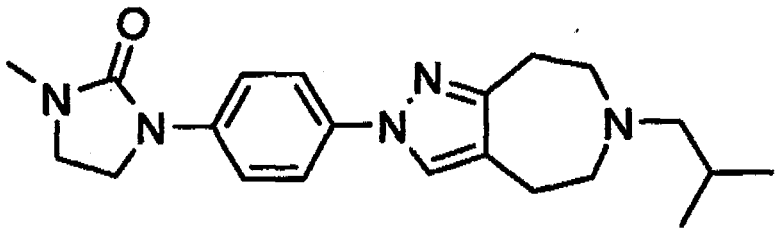
Una solución de 1-metil-3-[4-(5,6,7,8-terahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-imidazolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 29) (44.0 mg, 0.14 mmol) en diclorometano (3 ml) se trata con acetona (41 µl, 0.56 mmol) y ácido acético (1 gota) y se agita a temperatura ambiente. Triacetoxiborohidruro de sodio (60.0 mg, 0.28 mmol) se añade y la mezcla se agita durante 3 horas y después toda la noche con una porción adicional de acetona y se añade triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla se diluye con metanol y se pasa debajo de un cartucho SCX eluyendo con metanol y después una solución 2M de amoniaco en metanol. Las fracciones básicas se combinan y se evaporan para producir el compuesto del título (E10);

EM (ES+) m/e 354 $[M+H]^+$.

195

EJEMPLO 11

1-metil-3-{4-[6-(2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-imidazolidinona (E11)



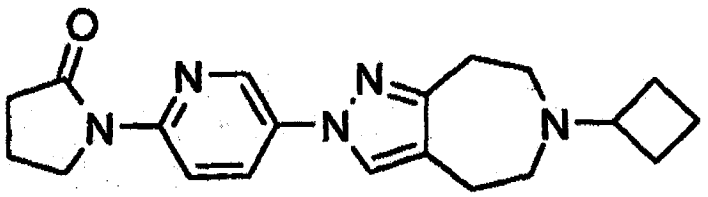
1-metil-3-{4-[6-(2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-imidazolidinona (E11) se puede preparar a partir de 1-metil-3-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-imidazolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 29) (44.0 mg, 0.14 mmol) usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 10 sustituyendo acetona por 2-metilpropanal.

EM (ES+) m/e 368 $[M+H]^+$.

196

EJEMPLO 12

1-[5-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-2-piridinil]-2-pirrolidinona (E12)



Método A

A una solución de 1-[5-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-2-piridinil]-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 19) (12.0 mg, 0.04 mmol) en diclorometano (2 ml) y ácido acético (2 gotas) se añade ciclobutanona (5.0 µl, 0.06 mmol). La mezcla resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Triacetoxiborohidruro de sodio (13.0 mg, 0.06 mmol) después se añade y se agita en forma continua durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con metanol y se aplica a un cartucho SCX (Varian unión-levigación, 5 g) y se lava con metanol seguido por una mezcla de amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan, se evaporan y se purifican adicionalmente por cromatografía en sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-3%) para producir el compuesto del titulo (E12).

EM (ES+) m/e 352 $[M+H]^+$.

197

Método B

A una solución de 1-[5-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-2-piridinil]-2-pirrolidinona (se puede describir como se describe en la descripción 19) (12.0 mg, 0.04 mmol) en diclorometano (2 ml) y ácido acético (2 gotas) se añade ciclobutanona (5.00 µl, 0.06 mmol), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (13.0 mg, 0.06 mmol). La mezcla resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se diluye con metanol y se pasa debajo de un cartucho SCX de 5 g, eluyendo con metanol y después amoniaco 2M en solución de metanol. La fracción básica se combina, se evapora y se purifica mediante cromatografía de columna eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol y diclorometano (0-3%) para producir el producto (E12).

EM (ES+) m/e 352 $[M+H]^+$.

Método C

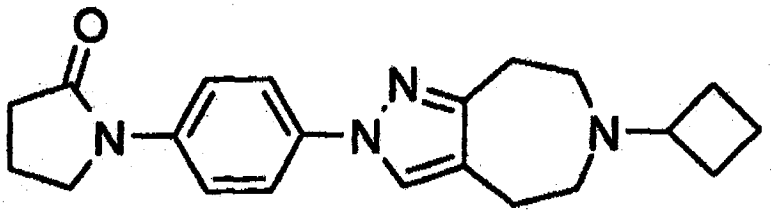
A una solución de 1-[5-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-2-piridinil]-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en al descripción 19) (11 mg, 0.04 mmol) en diclorometano (3 ml) se añade ciclobutanona (6 µl, 0.08 mmol) seguido por ácido acético (2 gotas) y triacetoxiborohidruro de sodio (17 mg, 0.08 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, después se diluye con metanol y se purifica mediante cartucho SCX para producir el compuesto del titulo (E12).

EM (ES+) m/e 352 $[M+H]^+$.

198

EJEMPLO 13

1-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidinona (E13)



Método A

A una solución de 1-[4(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 22) (10.0 mg, 0.03 mmol) en diclorometano (2 ml) y ácido acético (2 gotas) se añade ciclobutanona (4.0 µl, 0.05 mmol). La mezcla resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos. Triacetoxiborohidruro de sodio (11.0 mg, 0.05 mmol) después se añade y la agitación continua durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluye con metanol y se aplica a un cartucho SCX (Varian unión-levigación, 5 g) y se lava con metanol seguido por una mezcla de amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan, se evaporan y se purifican adicionalmente mediante cromatografía en sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-3%) para producir el compuesto del título (E13).

EM (ES+) m/e 351 $[M+H]^+$.

199

Método B

A una solución de 1-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 22) (32.0 mg, 0.11 mmol) en diclorometano (2 ml) y ácido acético (2 gotas) se añade ciclobutanona (12.0 µl, 0.16 mmol), seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (34.0 mg, 0.16 mmol) después de aproximadamente 10 minutos. La mezcla se deja agita a temperatura ambiente durante 30 minutos antes de una porción adicional de ciclobutanona (12.0 µl, 0.16 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (34.0 mg, 0.16 mmol) se añade. Después de la agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos la reacción se templa con metanol y se pasa debajo de un cartucho SCX de 2 g, eluyendo con metanol después amoniaco 2M en solución de metanol. La fracción base se combina y se evapora para producir el producto (E13).

EM (ES+) m/e 351 $[M+H]^+$.

Método C

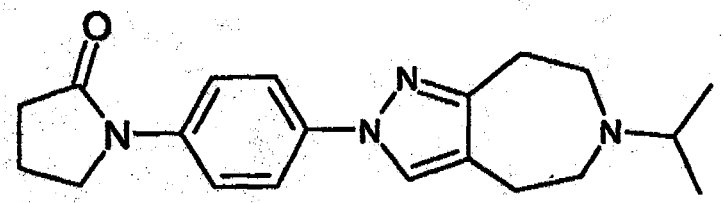
Una mezcla de 1-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 22) (65 mg, 0.22 mmol) en diclorometano (4 ml) se trata con ciclobutanona (0.033 ml, 0.44 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (93 mg, 0.44 mmol). La mezcla resultante después se agita bajo argón durante 14.25 horas. La mezcla después se diluye con metanol (5 ml) y se purifica mediante SCX eluyendo con metanol y después amoniaco/metanol

200

(2M). Las fracciones apropiadas se combinan, se reducen y se trituran con etil éter para producir el producto (E13).

EJEMPLO 14

1-{4-[6-(1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidinona (E14)



A una solución de 1-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 22) (45 mg, 0.15 mmol) en diclorometano (3 ml) se añade acetona (17 mg, 0.30 mmol) y ácido acético (2 gotas). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 20 minutos. Triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0.30 mmol) se añade y la agitación continua por 22 horas. Unos 2 eq adicionales de acetona (17 mg, 0.30 mmol) se añaden, y después de unos 20 minutos adicionales se añaden 2 eq adicionales de triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0.30 mmol) y se la agitación continua durante 3 horas. La mezcla cruda resultante se diluye con metanol y después se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo*. El producto crudo se tritura con éter, se filtra y se tritura con acetato de

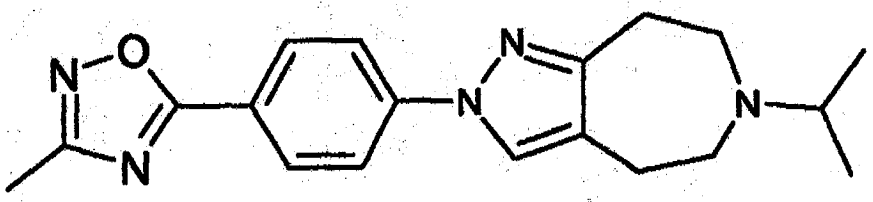
201

etilo para producir el compuesto del titulo (E14).

EM (ES+) m/e 339 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 15

6-(1-metiletil)-2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (E15)



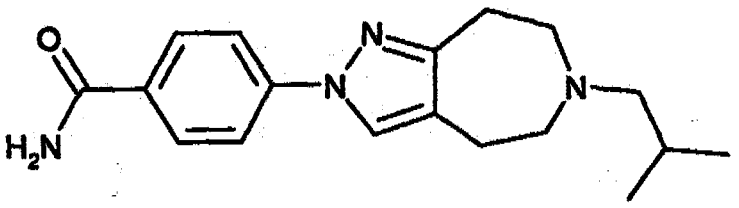
A una solución de 2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 35) (31 mg, 0.10 mmol) en diclorometano (4 ml) se añade acetona (24 mg, 0.42 mmol) y ácido acético (3 gotas). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 20 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (89 mg, 0.42 mmol) se añade y la agitación se continua toda la noche. La mezcla cruda resultante se diluye con metanol y después se purifica mediante SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo*. El producto crudo se purifica adicionalmente mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-1%). El producto crudo resultante se purifica adicionalmente con cromatografía de columna en gel de

sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-1%) para producir el compuesto del titulo (E15).

EM (ES+) m/e 338 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 16

4-[6-(2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzamida (E16)



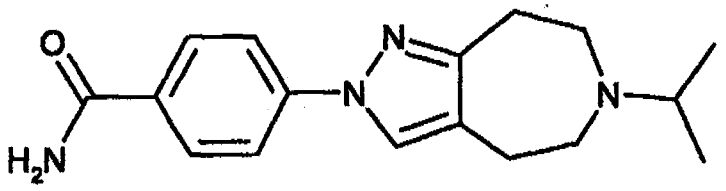
A una solución de 4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (se puede preparar como se describe en la descripción 37) (31 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (3 ml) se añade 2-metilpropanal (17 mg, 0.24 mmol) y ácido acético (2 gotas). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 20 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (51 mg, 0.24 mmol) y la agitación continua durante 2 horas. La mezcla cruda resultante se diluye con metanol y después se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del título (E16).

EM (ES+) m/e 313 $[M+H]^+$.

207

EJEMPLO 17

4-[6-(1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzamida (E17)



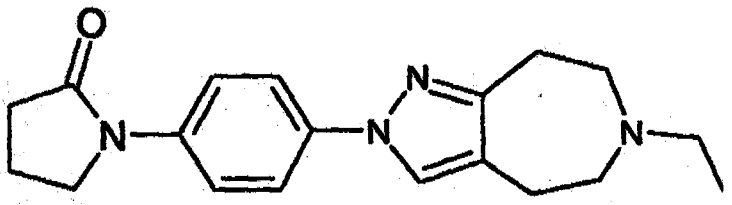
A una solución de 4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (se puede preparar como se describe en la descripción 37) (31 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (3 ml) se añade acetona (14 mg, 0.24 mmol) y ácido acético (2 gotas). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 20 minutos. Triacetoxiborohidruro de sodio (51 mg, 0.24 mmol) se añade y la agitación continua durante 2 horas. Unos 6 eq adicionales de acetona se añaden y la agitación continúa el fin de semana. Se añade metanol y la mezcla cruda se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo*. El producto crudo se tritura con éter y se filtra para producir el compuesto del titulo (E17).

EM (ES+) m/e 299 $[M+H]^+$.

204

EJEMPLO 18

1-[4-(6-etil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidinona (E18)



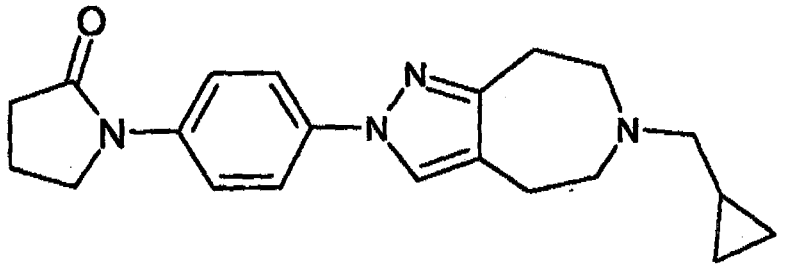
A una solución de 1-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 22) (50 mg, 0.17 mmol) en etanol (5 ml) se añade carbonato de potasio (70 mg, 0.51 mmol) y yodoetano (53 mg, 0.34 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo, bajo argón, durante 18 horas. Unos 3 eq adicionales de carbonato de potasio en etanol (2 ml) se añaden, y la agitación continúa alrededor del fin de semana. La reacción se remueve del calor y etanol (~20 ml) se añade. La reacción se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo*. El producto crudo resultante se purifica adicionalmente mediante cromatografía de columna ángel de sílice eluyendo con una mezcla de metanol en diclorometano (100:1-10:1) para producir el compuesto del titulo (E18).

EM (ES+) m/e 325 $[M+H]^+$.

205

EJEMPLO 19

1-{4-[6-(ciclopropilmetil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidinona (E19)



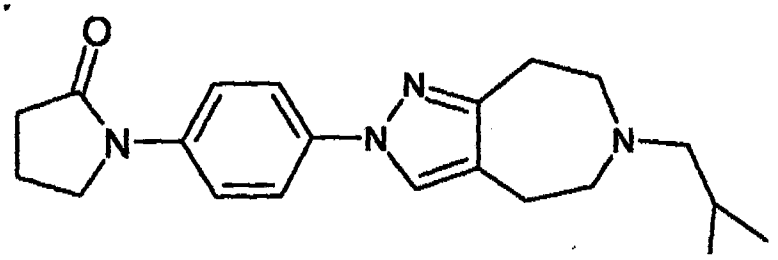
A una solución de 1-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 22) (55 mg, 0.10 mmol) en diclorometano (5 ml) se añade ciclopropilacetaldehído (26 mg, 0.30 mmol) y ácido acético (3 gotas). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 20 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0.30 mmol) y la agitación continúa durante 18 horas. La mezcla cruda resultante se diluye con metanol y después se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se colectan y el solvente se evapora *in vacuo*. El producto crudo se tritura con acetato de etilo para producir el compuesto del titulo (E19).

EM (ES+) m/e 351 $[M+H]^+$.

206

EJEMPLO 20

1-{4-[6-(2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil}-2-pirrolidinona (E20)



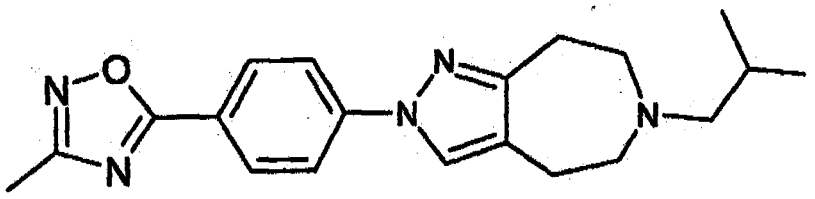
A una solución de 1-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 22) (55 mg, 0.10 mmol) en diclorometano (5 ml) se añade 2-metilpropanal (27 mg, 0.30 mmol) y ácido acético (3 gotas). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 20 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0.30 mmol) y la agitación se continua durante 18 horas. La mezcla cruda resultante se diluye con metanol y después se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo*. El producto crudo se tritura con acetato de etilo para producir el compuesto del titulo (E20).

EM (ES+) m/e 353 $[M+H]^+$.

209

EJEMPLO 21

2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-6-(2-metilpropil)-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (E21)



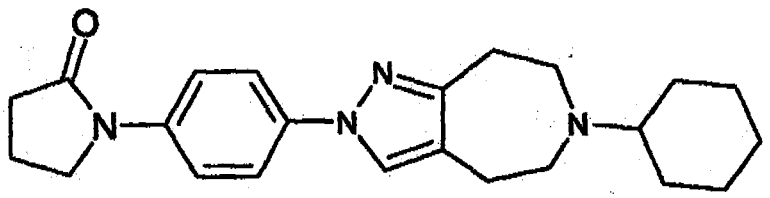
A una solución de 2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-2,4-5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 35) (31 mg, 0.10 mmol) en diclorometano (4 ml) se añade 2-metilpropanal (30 mg, 0.42 mmol) y ácido acético (3 gotas). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 20 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (89 mg, 0.42 mmol) y la agitación continúa durante la noche. La mezcla cruda resultante se diluye con metanol y después se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo*. El producto crudo se purifica adicionalmente por cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol en diclorometano (0-1%) para producir el compuesto del titulo (E21).

EM (ES+) m/e 352 $[M+H]^+$.

208

EJEMPLO 22

1-[4-(6-ciclohexil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidinona (E22)



A una solución de 1-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 22) (45 mg, 0.15 mmol) en diclorometano (3 ml) se añade ciclohexanona (29 mg, 0.30 mmol) y ácido acético (2 gotas). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 20 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0.30 mmol) y la agitación continúa durante 22 horas. Unos 2 eq adicionales de ciclohexanona (29 mg, 0.30 mmol) se añaden, y después de 20 minutos adicionales unos 2 eq adicionales de triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0.30 mmol) se añaden y la agitación continua durante 3 horas. La mezcla cruda resultante se diluye con metanol y después se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (E22).

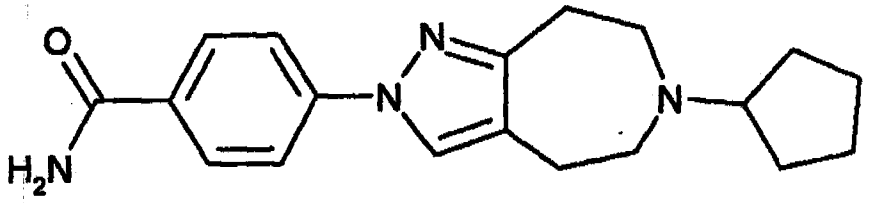
EM (ES+) m/e 379 $[M+H]^+$.

209

EJEMPLO 23

4-(6-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidropirazol[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida

(E23)



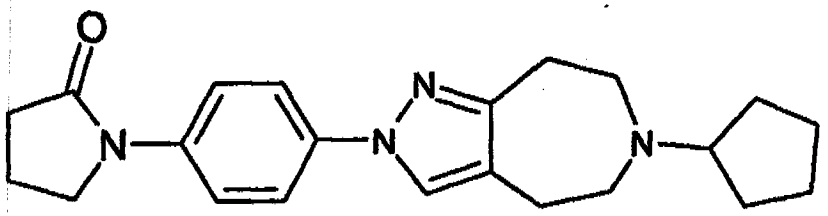
A una solución de 4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (se puede preparar como se describe en la descripción 37) (31 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (3 ml) se añade ciclopentanona (20 mg, 0.24 mmol) y ácido acético (2 gotas). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 20 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (51 mg, 0.24 mmol) y la agitación continua durante 2 horas. Unos 6 eq adicionales de ciclopentanona se añaden y la agitación continúa el fin de semana. Se añade metanol y la mezcla cruda se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (E23).

EM (ES+) m/e 325 $[M+H]^+$.

210

EJEMPLO 24

1-[4-(6-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)fenil)-2-pirrolidinona (E24)



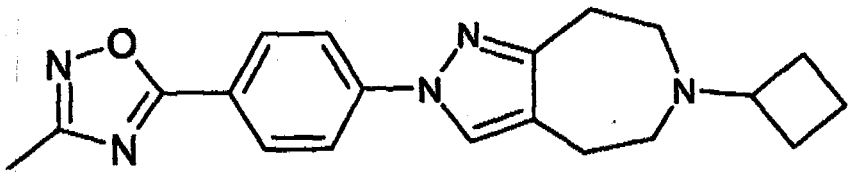
A una solución de 1-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 22) (45 mg, 0.15 mmol) en diclorometano (3 ml) se añade ciclopentanona (26 mg, 0.15 mmol) y ácido acético (2 gotas). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 20 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0.30 mmol) y la agitación continua durante 1.5 horas. La mezcla cruda resultante se diluye con metanol y después se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo*. El producto crudo se tritura con éter para producir el compuesto del titulo (E24).

EM (ES+) m/e 365 $[M+H]^+$.

211

EJEMPLO 25

6-ciclobutil-2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (E25)



A una solución de 2-[4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (preparada como se describe en la descripción 35) (31 mg, 0.10 mmol) en diclorometano (4 ml) se añade ciclobutanona (30 mg, 0.42 mmol) y ácido acético (3 gotas). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 20 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (89 mg, 0.42 mmol) y la agitación continua toda la noche. La mezcla cruda resultante se diluye con metanol y después se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (E25).

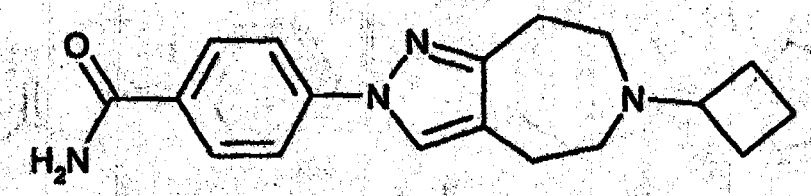
EM (ES+) m/e 350 $[M+H]^+$.

212
240

EJEMPLO 26

4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida

(E26)



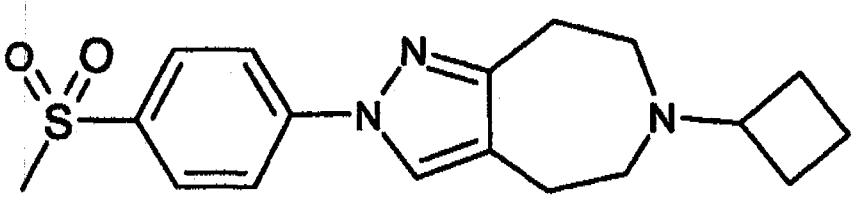
A una solución de 4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzamida (se puede preparar como se describe en la descripción 37) (31 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (3 ml) se añade ciclobutanona (17 mg, 0.24 mmol) y ácido acético (2 gotas). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 20 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (51 mg, 0.24 mmol) y la agitación continúa durante 2 horas. Se añade metanol y la mezcla cruda se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (E26).

EM (ES+) m/e 311 $[M+H]^+$.

214

EJEMPLO 28

6-ciclobutil-2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (E28)



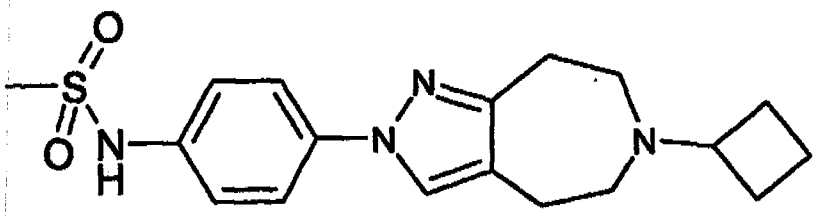
A una solución de 2-[4-(metilsulfonil)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 38) (4 mg, 0.014 mmol) en diclorometano (2 ml) se añade ciclobutanona (7 mg, 0.096 mmol) y ácido acético (1 gota). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 20 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (20 mg, 0.096 mmol) y la agitación continua toda la noche. La mezcla de reacción resultante se diluye con metanol y se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (E28).

EM (ES+) m/e 346 $[M+H]^+$.

215

EJEMPLO 29

N-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]metanosulfonamida (E29)



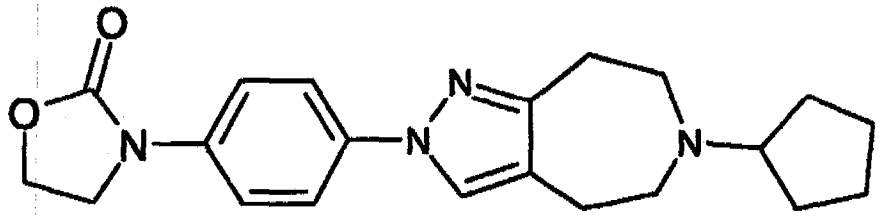
A una solución de N-[4-(5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]metanosulfonamida (se puede preparar como se describe en la descripción 40) (12 mg, 0.04 mmol) en diclorometano (2 ml) se añade ciclobutanona (14 mg, 0.20 mmol) y ácido acético (1 gota). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 30 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (42 mg, 0.20 mmol) y la agitación continúa durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se diluye con metanol y se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (E29).

EM (ES+) m/e 361 $[M+H]^+$.

216

EJEMPLO 30

3-[4-(6-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (E30)



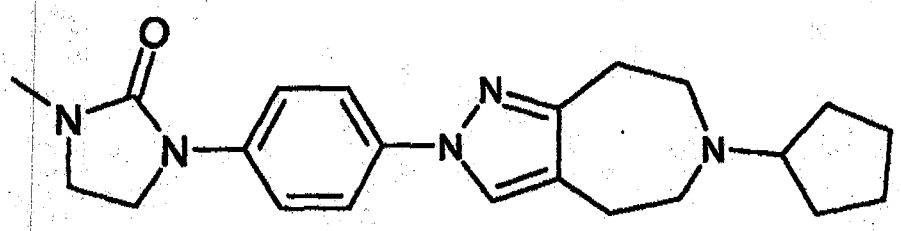
A una solución de 3-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 27) (35 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (4 ml) se añade ciclopentanona (40 mg, 0.47 mmol) y ácido acético (3 gotas). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 20 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (42 mg, 0.20 mmol) y la agitación continua toda la noche. La reacción se diluye con metanol y después se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo* para proporcionar el compuesto del titulo (E30).

EM (ES+) m/e 367 $[M+H]^+$.

217

EJEMPLO 31

1-[4-(6-ciclopentil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-3-metil-2-imidazolidinona (E31)



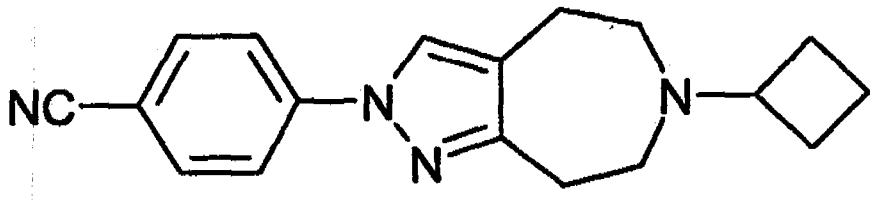
A una solución de 1-metil-3-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-2-imidazolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 29) (21 mg, 0.07 mmol) en diclorometano (3 ml) se añade ciclopentanona (23 mg, 0.27 mmol) y ácido acético (2 gotas). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente, bajo argón, durante 40 minutos. Se añade triacetoxiborohidruro de sodio (42 mg, 0.20 mmol) y la agitación continua durante 4 horas. Unos 4 eq adicionales de ciclopentanona se añaden, y después de unos 20 minutos adicionales unos 4 eq adicionales de triacetoxiborohidruro de sodio se añaden y la agitación continúa toda la noche. La reacción se diluye con metanol y después se purifica por SCX, eluyendo con metanol y después con amoniaco 2M/metanol. Las fracciones básicas se combinan y el solvente se evapora *in vacuo*. El producto crudo resultante se purifica adicionalmente mediante cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-4%) para producir el compuesto del título (E31).

EM (ES+) m/e 380 $[M+H]^+$.

218

EJEMPLO 32

4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzonitrilo (E32)

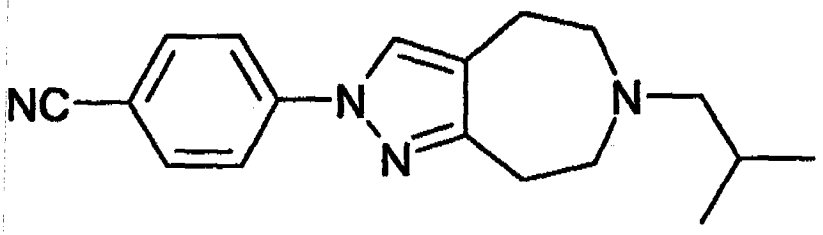


Se disuelve 4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzonitrilo (se puede preparar como se describe en la descripción 11) (se asume 0.148 mmol) en diclorometano (2 ml) y ácido acético (2 gotas). Se añade ciclobutanona (17 µl, 0.22 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (47 mg, 0.22 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añade metanol y la solución se vierte en una columna SCX de 2 g que se eluye con metanol después amoniaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se evaporan y el residuo se purifica mediante cromatografía instantánea eluyendo con 0-5% de amoniaco 2M en metanol/diclorometano para proporcionar el compuesto del titulo (E32).

219

EJEMPLO 33

4-[6-(2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzonitrilo (E33)

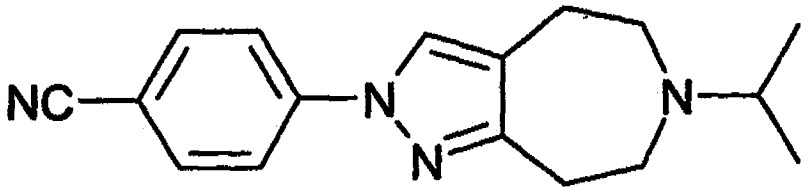


El compuesto del título se prepara usando un procedimiento análogo al que se describe en el ejemplo 32.

EM (ES+) m/e 295 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 34

4-[6-(1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]benzonitrilo (E34)



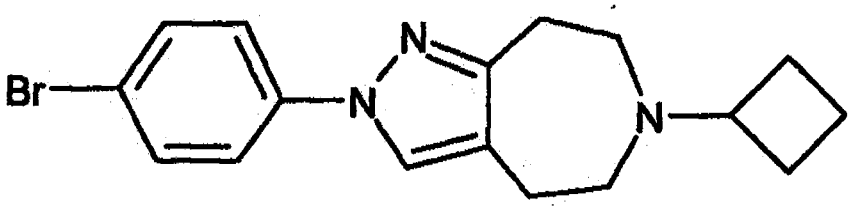
4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)benzonitrilo (se puede preparar como se describe en la descripción 11) (se asumen 0.148 mmol) se disuelve en diclorometano (2 ml) y ácido acético (2 gotas). Se añade acetona (16µl, 0.22 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (47 mg, 0.22 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Alícuotas

220

adicionales de acetona (32 µl, 0.44 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (47 mg, 0.22 mmol) se añaden y la agitación continua por 70 horas adicionales. Se añade metanol y la solución se vierte en una columna SCX de 2 g que se eluye con metanol después amoniaco 2M en metanol. Las fracciones básicas se evaporan y el residuo se purifica mediante cromatografía instantánea eluyendo con 0-5% de amoniaco 2M en metanol/diclorometano para producir el compuesto del titulo (E34).

EJEMPLO 35

2-(4-bromofenil)-6-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (E35)



Método A

Una mezcla de 6-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 31) (110 mg, 0.58 mmol), ácido 4-bromofenilborónico (233 mg, 1.16 mmol; disponible comercialmente de, por ejemplo, Aldrich), acetato de cobre (315 mg, 1.74 mmol), piridina (94 µl, 1.16 mmol) y tamices moleculares (4Å, 400 mg) en diclorometano (5 ml) se agita abierto a la atmósfera durante 60 horas. La mezcla cruda después se filtra a través de una almohadilla de celite y se lava

221
220

con metanol. Después de la evaporación *in vacuo* el residuo se purifica por cartucho SCX seguido por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-5%) para producir el compuesto del titulo (E35).

EM (ES+) m/e 346 y 348 $[M+H]^+$.

La columna también produce una mezcla del compuesto del titulo y su regioisómero 1-(4-bromofenil)-6-ciclobutil-1,4,5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina en una mezcla 3:1.

Método B

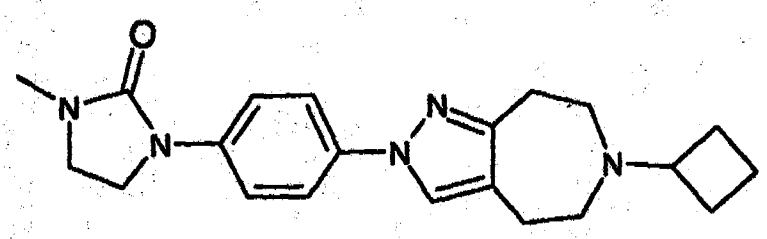
Una mezcla de 6-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede prepara como se describe en la descripción 31) (640 mg, 3.35 mmol), ácido 4-bromofenilborónico (1.35 g, 6.7 mmol), acetato de cobre (1.82 g, 10 mmol), piridina (540 µl, 6.7 mmol) y tamices moleculares (4Å, 2.4 g) en diclorometano (30 ml) se agitan abiertos a la atmósfera durante 60 horas. La mezcla cruda después se filtra a través de una almohadilla de celite y se lava con metanol. Después de la evaporación *in vacuo* el residuo se purifica por cartucho SCX seguido por cromatografía de columna en gel de sílice eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-5%). El producto se purifica adicionalmente mediante cromatografía en gel de sílice de fase inversa eluyendo con una mezcla de acetonitrilo en agua (5-100%).

EM (ES+) m/e 346 y 348 $[M+H]^+$.

222

EJEMPLO 36

1-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-3-metil-2-imidazolidinona (E36)



Una mezcla 3:1 de 2-(4-bromofenil)-6-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina y 1-(4-bromofenil)-6-ciclobutil-1,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 35, método A) (53 mg, 0.15 mmol) en dioxano (5ml) se trata con 1-metil-2-imidazolidinona (30 mg, 0.30 mmol), carbonato de potasio (62 mg, 0.45 mmol), yoduro de cobre (I) (9.5 mg, 0.05 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (6 µl, 0.05 mmol). La mezcla se calienta a reflujo durante 15 horas. Las mismas cantidades nuevamente de 1-metil-2-imidazolidinona, carbonato de potasio, yoduro de cobre (I) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina se añaden y la mezcla se calienta a reflujo durante 20 horas. Las mismas cantidades nuevamente de 1-metil-2-imidazolidinona, carbonato de potasio, yoduro de cobre (I) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina se añaden y la mezcla recalienta a reflujo durante 60 horas. La mezcla cruda después se transfiere a un recipiente de microondas, las mismas cantidades de 1-metil-2-imidazolidinona, carbonato de potasio, yoduro de cobre (I) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina se añaden y la mezcla se calienta en microondas a 150°C

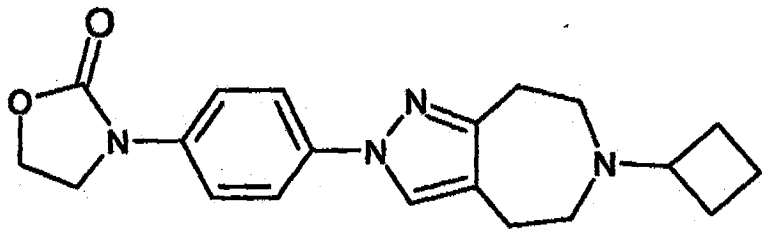
223

durante 4 horas. La mezcla se purifica mediante cartucho SCX, seguido por Autopreparación dirigida por masa y cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-5%) para producir el compuesto del titulo (E36).

EM (ES+) m/e 366 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 37

3-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (E37)



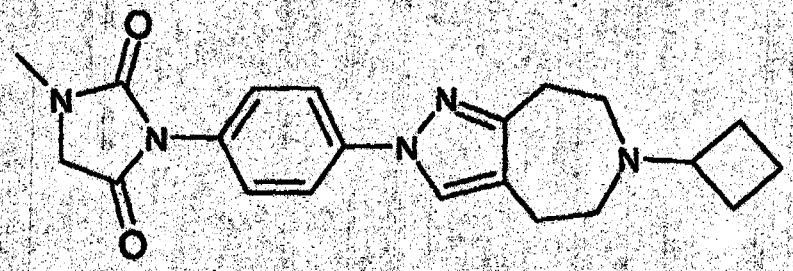
Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-6-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 35) (42 mg, 0.12 mmol), 2-oxazolidinona (21 mg, 0.24 mmol), carbonato de potasio (50 mg, 0.36 mmol), yoduro de cobre (I) (8.0 mg, 0.04 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (5 µl, 0.04 mmol) en dioxano (1.5 ml) se calienta en el microondas (alta absorción) a 100°C durante 30 minutos. Las mismas cantidades de nuevamente de 2-oxazolidinona, carbonato de potasio, yoduro de cobre (I) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina se añaden y la mezcla se calienta en el microondas a 150°C durante 4 horas. La mezcla de reacción se evapora *in vacuo*, después se purifica por cartucho SCX, seguido por

Autopreparación dirigida por masa para producir el compuesto del titulo (E37).

EM (ES+) m/e 353 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 38

3-[4-(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-1-metil-2,4-imidazolidinodiona (E38)



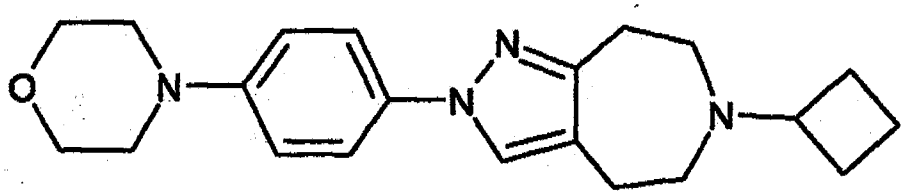
Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-6-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 35) (80 mg, 0.23 mmol) 1-metilhidantoina (52 mg, 0.46 mmol), carbonato de potasio (95 mg, 0.7 mmol), yoduro de cobre (I) (13 mg, 0.07 mmol) y N,N'-dimetil-1,2-etanodiamina (8µl, 0.07 mmol) en dioxano (2 ml) se calienta en el microondas (absorción normal) a 150°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purifica por cartucho SCX, seguido por Autopreparación dirigida por masa y cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-5%) para producir el compuesto del titulo (E38).

EM (ES+) m/e 380 $[M+H]^+$.

225

EJEMPLO 39

6-ciclobutil-2-[4-(4-morfolinil)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (E39)



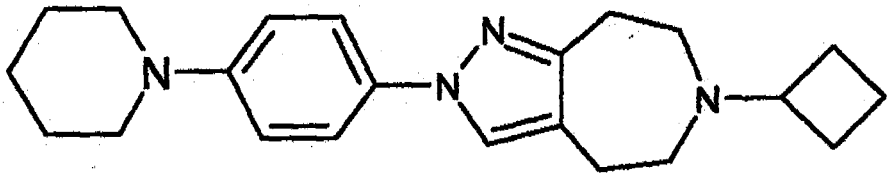
Una mezcla de 2-(4-bromofenil)-6-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en el ejemplo 35) (80 mg, 0.23 mmol) morfolina (40 µl, 0.46 mmol), carbonato de cesio (115 mg, 0.35 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (10 mg, 0.01 mmol) y (9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano) (20 mg, 0.035 mmol) en dioxano (2 ml) se calienta en el microondas (absorción normal) a 100°C durante 2 horas. Las mismas cantidades nuevamente de morfolina, carbonato de cesio, tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) y (9,9-dimetil-9H-xantano-4,5-diil)bis(difenilfosfano) se añaden y la mezcla se calienta en el microondas a 150°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se purifica por cartucho SCX, seguido por Autopreparación dirigida por masa y cromatografía de columna en gel de sílice, eluyendo con una mezcla de amoniaco 2M en metanol/diclorometano (0-5%) para producir el compuesto del titulo (E39).

EM (ES+) m/e 353 $[M+H]^+$.

726

EJEMPLO 40

6-ciclobutil-2-[4-(1-piperidinil)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (E40)

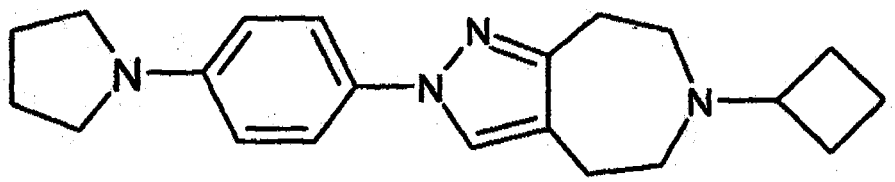


A una solución de 2-[4-(1-piperidinil)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 43) (42 mg, 0.14 mmol) en diclorometano (4 ml) se añade ciclobutanona (30 µl, 0.42 mmol) seguido por ácido acético (3 gotas). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 50 minutos, después se trata con triacetoxiborohidruro de sodio (89 mg, 0.42 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 2.5 horas, después se diluye con metanol y se purifica mediante cartucho SCX para producir el compuesto del titulo (E40).

EM (ES+) m/e 351 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 41

6-ciclobutil-2-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (E41)



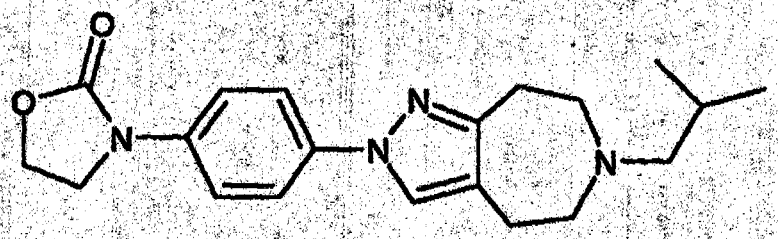
A una solución de 2-[4-(1-pirrolidinil)fenil]-2,4,5,6,7,8-

hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 45) (25 mg, 0.09 mmol) en diclorometano (4 ml) se añade ciclobutanona (30 µl, 0.45 mmol) seguido por ácido acético (3 gotas). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se trata con triacetoxiborohidruro de sodio (95 mg, 0.45 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, después se diluye con metanol y se purifica mediante cartucho SCX para producir el compuesto del titulo (E41).

EM (ES+) m/e 337 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 42

3-[4-[6-(2-metilpropil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (E42)



A una solución de 3-[4-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)fenil]-1,3-oxazolidin-2-ona (se puede preparar como se describe en la descripción 27) (35 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (4 ml) se añade 2-metilpropanal (35 mg, 0.48 mmol) seguido por ácido acético (3 gotas). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se trata con triacetoxiborohidruro de sodio (102 mg, 0.48 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se diluye con metanol y

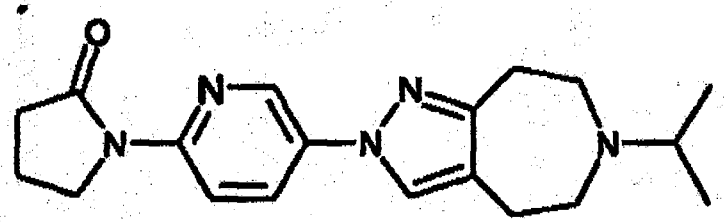
228

se purifica mediante cartucho SCX para producir el compuesto del titulo (E42).

EM (ES+) m/e 355 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 43

1-{5-[6-(1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il]-2-piridinil}-2-pirrolidinona (E43)



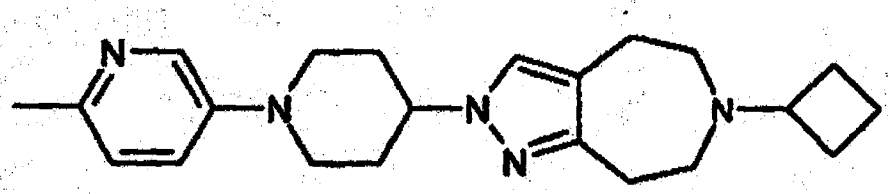
Una solución de 1-[5-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-2-piridinil]-2-pirrolidinona (se puede preparar como se describe en la descripción 19) (37 mg, 0.12 mmol) en diclorometano (2.5 ml) se trata con acetona (0.018 ml, 0.25 mmol) y después se agita bajo argón durante 20 minutos y después se trata con triacetoxiborohidruro de sodio (53 mg, 0.25 mmol) y la mezcla resultante se agita bajo argón a temperatura ambiente por 16.5 horas. 2 horas más tarde, más acetona (2 eq) después se añade, seguido por 5 minutos más tarde por más triacetoxibiorohidruro de sodio (2 eq) y la mezcla se agita bajo argón a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla después se diluye con metanol y después se purifica por SCX eluyendo con metanol y después amoniaco 2M en metanol para proporcionar una mezcla 73:27 (por LCEM DAD) 88:12 (por LCEM ELSD) de clorhidrato de 1-{5-[6-(1-metiletil)-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepion-2(4H)-il]-2-piridinil}-

229

2-pirrolidinona (E43) y 1-{5-(5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)-2-piridinil}-2-pirrolidinona (D19) (33 mg). Una solución de esta mezcla en diclorometano (2.5 ml) se trata con acetoa (0.018 ml, 0.25 mmol) bajo argón y la mezcla se agita durante 2-3 minutos a temperatura ambiente. Después se añade triacetoxiborohidruro de sodio (53 mg, 0.25 mmol) y la mezcla se agita bajo argón a temperatura ambiente durante 15.75 horas. Después de 1 hora adicional, más acetona (5 eq) se añade seguido 5 minutos más tarde por más triacetoxiborohidruro de sodio y la mezcla se agita a temperatura ambiente bajo argón por 7.75 horas adicionales. La mezcla después se diluye con metanol y se purifica por SCX eluyendo con metanol después metanol/NH_3 (2M). Se purifica adicionalmente por SPE (Si) eluyendo con diclorometano:metanol 50:1 →25:1→10:1→5:1→2:1. Se purifica adicionalmente por Autopreparación dirigida por masa seguida por SCX eluyendo con metanol después metanol/Hn_3 (2M) para producir el producto del titulo (E43).

EJEMPLO 44

6-Ciclobutil-2-[1-(6-metil-3-piridinil)-4-piperidinil]-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazol[3,4-d]azepina (E44)



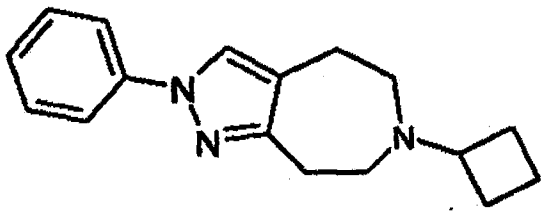
2-[1-(6-metil-3-piridinil)-4-piperidinil]-4,5,7,8-

tetrahidropirazolo[3,4-d]azepina-6(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (se puede preparar como se describe en la descripción 50) (27 mg, 0.065 mmol) se agita en ácido trifluoracético (0.5 ml)/diclorometano (1 ml) durante 2 horas. La mezcla después se diluye con metanol y se pasa a través de un cartucho SCX. Una mezcla de producto en diclorometano (1.3 ml) se trata con ciclobutanona (0.010 ml, 0.13 mmol) seguido por triacetoxiborohidruro de sodio (28 mg, 0.13 mmol) (aproximadamente 5 minutos más tarde). La mezcla resultante se agita después bajo argón durante 17.25 horas. Después de 1.25 horas adicionales, más diclorometano (2.5 ml), ciclobutanona (0.030 ml) y después triacetoxiborohidruro de sodio (28 mg) se añade y la mezcla se agita por 3.75 horas adicionales y después por unas 2.5 horas adicionales. Después de 1 hora adicional, más ciclobutanona (0.030 ml) seguida por triacetoxiborohidruro de sodio (2 eq) se añade y la mezcla resultante de deja a temperatura ambiente bajo Ar por 16.75 horas. Después se añade diclorometano (2 ml). Después se añade metanol y la mezcla se purifica por SCX eluyendo con metanol y después metanol/amoniaco (2M). Este material se purifica por Autopreparación dirigida por masa para proporcionar un producto que se purifica adicionalmente por SCX eluyendo con metanol y después metanol/NH_3 2M en metanol para producir el compuesto del titulo (E44).

231
230

EJEMPLO 45

6-ciclobutil-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (E45)



A una suspensión de 2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 46) (39 mg, 0.18 mmol) en diclorometano (4 ml) se añaden 3 gotas de ácido acético, ciclobutanona (28 µl, 0.36 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (77 mg, 0.36 mmol). La mezcla resultante se deja agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción resultante se acidifica con ácido clorhídrico 2M y se aplica a un cartucho de intercambio iónico pre-equilibrado (SCX), se lava con metanol y después con amoniaco 2M en solución de metanol. Las fracciones básicas después se evaporan *in vacuo* para producir el compuesto del titulo (E45).

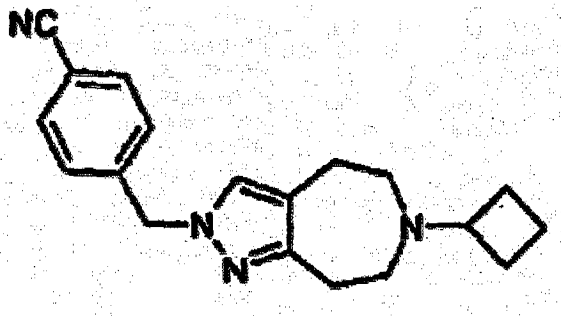
EM (ES+) m/e 268 $[M+H]^+$.

Como una mezcla 95:5 del compuesto del titulo y 7-ciclobutil-2-fenil-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo[3,4-d]azepina.

232

EJEMPLO 46

4-[(6-ciclobutil-5,6,7,8-tetrahidropirazolo[3,4-d]azepin-2(4H)-il)metil]benzonitrilo (E46)



6-ciclobutil-2,4,5,6,7,8-hexahidropirazolo [3,4-d]azepina (se puede preparar como se describe en la descripción 31) (0.03, 0.16 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se trata con hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite) (0.007 g, 0.172 mmol). Después de 20 minutos 4-(bromometil)benzonitrilo (0.037 g, 0.172) se añade y la mezcla entonces se calienta a 70°C durante 18 horas. La reacción entonces se enfría a temperatura ambiente, se diluye con metanol y se aplica a un cartucho de intercambio iónico SCX y se lava con metanol y entonces con solución 2M de amoníaco en metanol. Las fracciones que contienen amoníaco entonces se combinan y reducen y el residuo crudo resultante se cromatografía sobre gel de sílice fluyendo con una mezcla de 2:98 de amoníaco 2M en metanol y diclorometano para dar como resultado el compuesto del título (E46);

EM (ES+): $[M+H]^+$ a m/z 307.1.

Todas las publicaciones, incluyendo sin limitarse a patente y solicitudes de patente, citadas en esta especificación se incorporan en la

232
233

presente para referencia como si cada publicación individual fuera indicada de manera específica e individual para ser incorporada para referencia aquí como si se expusiera completamente.

Abreviaturas

SCX intercambio de cationes fuerte.

Datos biológicos

Una preparación de membrana que contiene receptores de histamina H3 se pueden preparar de acuerdo con los siguientes procedimientos:

(i) Generación de línea celular histamina H3

El gen de histamina H3 de humano que codifica el ADN (Huvar, A. et al. (1999) Mol. Pharmacol. 55(6), 1101-1107) se clona en un vector portador, pCDNA3.1 TOPO (InVitrogen) y su ADNc se aísla de este vector por medio de digestión de ADN plásmido con las enzimas BamH1 y Not-1 y se ligan en el vector de expresión inducible pGene (In Vitrogen) digerido con las mismas enzimas. El sistema GeneSwitch™ (un sistema donde la expresión transgénica se desconecta en ausencia de un inductor y se conecta en presencia de un inductor) se realiza como se describe en la Patente de US Nos: 5,364,791; 5,874,534; y 5,935,934. El ADN ligado se transforma en células bacterianas hospederas competentes DH5αE. Coli y se colocan en

placas sobre 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}. Colonias que contienen el plásmido re-ligado se identifican por análisis de restricción. ADN para transfección en células mamíferas se prepara de 250 ml de cultivos de la bacteria hospedera que contiene el pGeneH3 plásmido y se aísla usando un equipo de preparación de ADN (Qiagen Midi-Prep) como lo dictan las líneas guía de los fabricantes (Qiagen).

Células CHO K1 previamente transfectadas con el plásmido reguldor pSwitch (InVitrogen) se siembran en 2 x 10e6 células por matraz T75 en medio completo, que contiene medio Hams F12 (GIBCOBRL, Life Techonologies) complementado con suero bovino fetal dializado 10% v/v, L-glutamina, e higromicina (100 μg/ml), 24 horas antes de usarse. ADN plásmido se transfecta en células usando Lipofectamina plus de acuerdo a las guías línea de los fabricantes (InVitrogen). 48 horas después de la transfección las células se colocan en medio completo complementado con 500 μg/ml de Zeocin™.

10-14 días después de la selección se añade 10 nM Mifepristona (InVitrogen) al medio de cultivo para inducir la expresión del receptor. 18 horas después de la inducción de células se retiran del matraz usando ácido etilendiamina tetra-acético (EDTA; 1:5000; InVitrogen), seguido de varias lavadas con solución salina con pH regulado de fosfato pH 7.4 y se suspende nuevamente en medio esencial mínimo que contiene medio de clasificación

(MEM), sin fenol rojo, y se complementa con sales Earles y Foetal Clone II 3% (Hyclone).

Aproximadamente 1 x 10e7 células se examinan para expresión del receptor mediante tinción con un anticuerpo policlonal de conejo, 4a, surgen contra el domino N-terminal del receptor de histamina H3, se incuban en hielo por 60 minutos, seguido por dos lavados en medio de clasificación. El anticuerpo unido al receptor se detecta mediante incubación de las células por 60 minutos en hielo con un anticuerpo de anti-conejo cabra, se conjugan con marcador fluorescente Alexa 488 (Molecular Probes). Después de dos lavados adicionales con medio de clasificación, las células se filtran a través de Filcon™ 50 μm (BD Biosciences) y después se analizan en un citómetro de flujo FACS Vantage SE equipado con una unidad de deposición celular automática. Las células control son células no inducidas tratadas de una manera similar. Las células teñidas de manera positiva se clasifican como células individuales en placas de 96 pozos, que contienen medio completo que contiene 500 μg/ml de Zeocin™ y se dejan expandir antes de re-análisis para expresión de receptor vía estudios de unión anticuerpo y ligando. Un clon, 3H3, se selecciona para la preparación de membrana.

(ii) Preparación de membrana de células cultivadas

Todas las etapas del protocolo se realizan a 4°C y con reactivos pre-enfriados. La pella celular se re-suspende en 10 volúmenes de regulador de pH de homogenización (50 mM de ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-

atanosulfónico (HEPES), 1mM ácido etilendiamina tetra-acético (EDTA), pH 7.4 con KOH), complementado con leupeptina 10e-4M (acetil-leucil-leucil-arginal; Sigma L2884), 25 μg/ml de bacitracina (Sigma B0125), 1mM de fluoruro de fenilmetilsulfonilo (PEMF) y 2 x 10e-6M de pepstatina A (Sigma). Las células entonces se homogenizan por estallidos 2 x 15 segundos en una mezcladora 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 suspende nuevamente en regulador de pH de homogenización (4 x el volumen de la pella celular original), complementado con leupeptina 10e-4M (acetil-leucil-leucil-arginal; Sigma L2884), 25 μg/ml de bacitracina (Sigma B0125), ya sea por giro hasta obtener torbellino durante 5 segundos, seguido por homogenización en un homogenizador Dounce (10-15 golpes) o mediante aplicación de presión a través de un jeringa de 10 o 20 ml contra el fondo del tubo, entonces a través de una aguja de 0.6 mm usando una jeringa de 20 o 50 ml. En este punto la preparación se agrega en alícuotas en tubos de polipropileno y se almacena a -80°C.

(iii) Generación de línea celular de histamina H1

El receptor humano H1 se clona usando procedimientos conocidos descritos en la literatura [Biochem. Biophys. Res. Común. 1994, 201(2),894]. Células de ovario de hámster chino que expresan de manera estable el receptor humano H1 se generan de acuerdo a procedimientos conocidos descritos en la literatura [Br. J. Pharmacol. 1996, 117(6), 1071].

Compuestos de la invención se pueden analizar para actividad biológica *in vitro* de acuerdo con los siguientes ensayos:

(I) Ensayo de antagonista funcional histamina H3

Para cada compuesto que es analizado, en una placa de 384 pozos blanca sólida, se añade:

(a) 0.5 µl de compuesto de prueba diluido a la concentración requerida en DEMO (o 0.5 µl DEMO como un control);

(b) 30 µl de mezcla perla/membrana/GDP preparada al mezclar perlas (SPA) de ensayo de proximidad de centelleo Wheat Germ Agglutinin Poli estireno LeadSeeker® (WGA PS LS) con membrana (preparad de acuerdo con la metodología descrita anteriormente) y guanosina 5' difosfato (GDP) (Sigma) en regulador de pH de ensayo (20 mM ácido N-2-hidroxietilpiperazina-N'-2-etanosulfónico (HEPES) + 10 mM $MgCl_2$, pH de 7.4 de NaOH) para proporcionar un volumen final de 30 µl que contiene 5µg de proteína y 0.25 mg de perla por pozo y una concentración final 10 µM de GDP, e incubación a temperatura ambiente por 60 minutos en un rodillo;

(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 de EC_{80}).

Después de 2-6 horas, la placa se cuenta en un contador Viewlux usando un filtro 613/55 por 5 min/placa. Antes de la lectura de la

placa, esto se centrifuga por 5 minutos a 1500 rpm. Los datos se analizan usando una ecuación logística de 4 parámetros. La actividad basal usada como mínimo, es decir, no se añade histamina al pozo.

(II) Ensayo de antagonista funcional de histamina H1

La línea celular de histamina H1 se siembran en placas de cultivo de tejido de 384 pozos con fondo claro y de pared obscura no recubierta en medio esencial mínimo alfa (Gibco/InVitrogen, No. cat 22561-021) complementado con suero de cabra fetal dializado 10% (Gibco/InVitrogen, No. cat 25030-024) y se mantiene durante la noche en CO_2 al 5% a 37°C.

Medio en exceso se remueve de cada pozo para dejar 10 µl. 30 µl de carga de colorante (250 µM Negro Brillante, 2 µM Fluo-4 diluido en regulador de pH Tyrodes + probenecid (145 mM NaCl, 2.5 mM KCl, 10 mM HEPES, 10 mM D-glucosa, 1.2 mM $MgCl_2$, 1.5 mM $CaCl_2$, 2.5 mM probenecid, pH ajustado a 7.4 con NaOH 1.0 M)) se añade a cada pozo y las placas se incuban por 60 minutos en CO_2 al 5% a 37°C.

10 µl de compuesto de prueba, diluido a la concentración requerida en regulador de pH de Tyrodes + probenecid (o 10 µl de regulador de pH de Tyrodes + probenecid como un control) se añade a cada pozo y la placa se incuba por 30 minutos a 37°C, CO_2 al 5%. Las placas entonces se colocan en FLIPR™ (Molecular Devices, RU) para monitorear la fluorescencia celular (λ_{ex} = 488 nm, λ_{EM} = 540 nm) de la manera descrita en Sullivan et al.

(In: Lambert DG (ed.), protocolos de señalización de calcio, New Jersey: Human Press, 1999, 125-136) antes y después de la adición de 10 µl histamina a una concentración que resulta en la concentración de ensayo final de histamina que es de EC_{80}.

El antagonismo funcional se indica por una supresión de histamina inducida por incremento en fluorescencia, como se mide por el sistema FLIPR™ (Molecular Devices). Por medio de curvas de concentración-efecto, afinidades funcionales se determinan usando análisis matemático farmacológico estándar.

Resultados

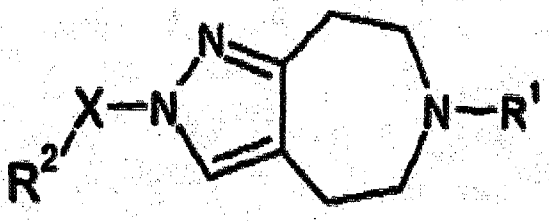
Las sales clorhidrato de los compuestos de los ejemplos E1-E34 y E336-E46 se analizan en el ensayo de antagonismo funcional de histamina H3. Los resultados se expresan como valores pK_i (fpK_i) funcionales. Un pK_i funcional es el logaritmo negativo de la constante de disociación de equilibrio antagonista como se determina en el ensayo antagonista funcional H3 usando membrana preparada de células cultivadas H3. Los resultados proporcionados son promedios de un número de experimentos. Todas las sales clorhidrato analizadas exhiben antagonismo > 6.5 fpK_i, más particulatrmente las sales clorhidrato de los ejemplos E9-E10, E12-E15, E18, E20, E24-E25, E27, E30-E31, E36-E37, E39, E42 y E44, exhiben antagonismo > 9.0 fpK_i. Más particularmente, las sales clorhidrato de los ejemplos E13, E18 y E36-E37 exhiben antagonismo > 9.5 fpK_i.

240
241

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I)

en donde R^1 representa -alquilo de C_{1-6}, -cicloalquilo de C_{3-7}, o cicloalquilo de CH_2-C_{3-7}, en donde dichos grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo de C_{1-3}; X representa un enlace o -CH_2-, R^2 representa -arilo, -aril-arilo, -aril-heteroarilo, -aril-heterociclilo, -heteroarilo, -heteroaril-arilo, -heteroaril-heteroarilo, -heteroaril-heterociclilo, -heterociclil-arilo, -heterociclil-heteroarilo o heterociclil-heterociclilo; en donde dichos grupos arilo, heteroarilo y heterociclilo de R^2 pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, y que se seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, =O, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, -O-haloalquilo de C_{1-6}, -O-alquilo de C_{1-6}, -alquilo C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}, -CO_2R^4, -COR^4, alquilo C_{1-6}-COR^4, -SR^4, -SO_4R^4, -OSO_2R^4, -alquilo C_{1-6}-SO_2R^4, -alquilo C_{1-6}-$NR^4SO_2R^5$, alquilo C_{1-6}-$SO_2NR^4R^5$, -NR^4R^5, alquilo C_{1-6}-NR^4R^5, -cicloalquilo C_{3-8}-NR^4R^5, $CONR^4R^5$, NR^4COR^5, -alquilo C_{1-}

$_{6}$-NR^4COR^5, -alquilo C_{1-6}-$CONR^4R^5$, -$NR^4SO_2R^5$, -$OCONR^4R^5$, -$NR^4CO_2R^5$, -$NR^6CONR^4R^5$ o -$SO_2NR^4R^5$ (en donde R^4, R^5 y R^6 representan independientemente hidrógeno, alquilo de C_{1-6}, o en donde -NR^4R^5 puede representar un grupo heterociclilo que contiene nitrógeno), y en donde R^4, R^5 y R^6 se pueden sustituir opcionalmente con uno o más sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes, y los cuales se seleccionan del grupo que consta de halógeno, hidroxi, ciano, amino, nitro y =O; o sus solvatos.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X representa un enlace.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque R^2 representa -arilo, -aril-heterociclilo, -aril-heteroarilo, -heteroaril-heterociclilo, y -heterociclil-heteroarilo.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 3, caracterizado además porque R^2 representa -aril-heterociclilo, o -heteroaril-heterociclilo.

5.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque los sustituyentes en los grupos arilo, heteroarilo o heterociclilo de R^2 se seleccionan de halógeno, hidroxi, ciano, nitro, =O, alquilo de C_{1-6}, haloalquilo de C_{1-6}, -O-haloalquilo de C_{1-6}, -O-alquilo de C_{1-6}, SO_4R^4, -$CONR^4R^5$, -NR^4COR^5, -$NR^4SO_2R^5$, o -$SO_2NR^4R^5$.

6.- El compuesto de conformidad con cualquier reivindicación anterior, caracterizado además porque R^4, R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-3}.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque es un compuesto de fórmula E1-E46 o una sal farmacéuticamente del mismo.

8.- Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

9.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usarse en terapia.

10.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para usarse en el tratamiento de enfermedades neurológicas.

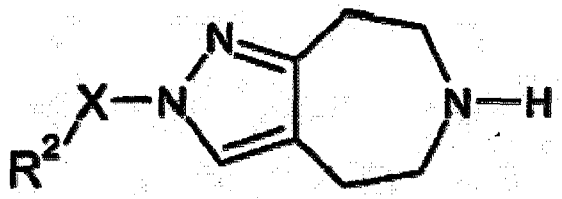
11.- El uso de un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de enfermedades neurológicas.

12.- Un método para el tratamiento de enfermedades neurológicas que comprende la administración a un hospedero en necesidad del mismo de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13.- Una composición farmacéutica para usarse en el tratamiento de enfermedades neurológicas que comprende el compuesto de fórmula (I) de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una sal

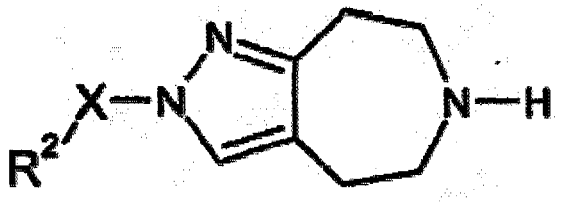
farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable.

14.- Un procedimiento para la preparación del compuesto de fórmula (I) de conformidad con la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, cuyo procedimiento comprende: (a) la reacción de un compuesto de fórmula (II)



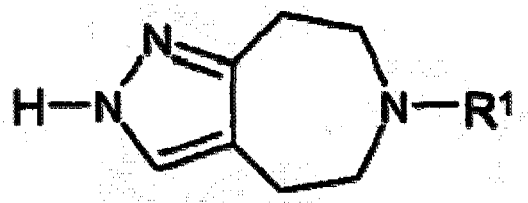
(II)

en donde X y R^2 son como se definió en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula $R^{1'}$= O, en donde $R^{1'}$ es alquilo de C_{1-6}, cicloalquilo de C_{3-7} o cicloalquilo de -CH_2-C_{3-7}, en donde los grupos cicloalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por alquilo de C_{1-3}; o (b) la reacción de un compuesto de fórmula (II)



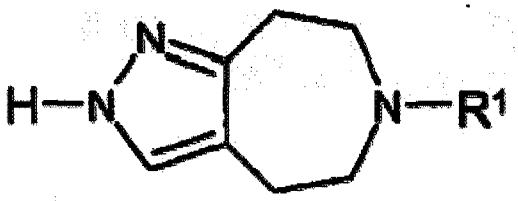
(II)

en donde X y R^2 son como se definió en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula R^1-L^2, en donde R^1 es como se definió en la reivindicación 1 y en donde L^1 es un grupo saliente adecuado tal como halógeno; o (c) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



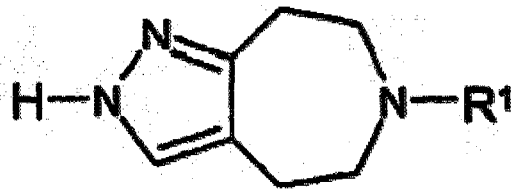
(VI)

en donde R^1 es como se definió en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula R^2-X-$B(OH)_2$ en donde R^2 es arilo, aril-arilo, aril-heteroarilo, aril-heterociclilo, heteroarilo, heteroaril-arilo, heteroaril-heteroarilo o heteroaril-heterociclilo y X es un enlace; o (d) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en donde R^1 es como se definió en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula R^2-X-L^1 en donde R^2 es como se definió en la reivindicación 1, en donde X es un enlace, y en donde L^1 es un grupo saliente adecuado tal como, por ejemplo halógeno; o (e) la reacción de un compuesto de fórmula (VI)



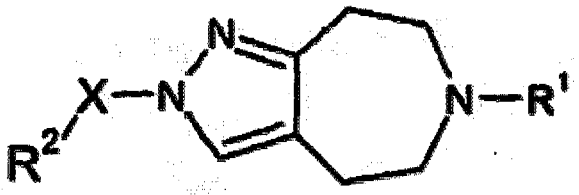
(VI)

en donde R^1 es como se definió en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula R^2-X-L^1 en donde R^2 es como se definió en la reivindicación 1, en

246
247

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a derivados de pirazol novedosos de fórmula I



(I)

que tienen actividad farmacológica como antagonistas de H3 a procedimientos para su preparación, a composiciones que los contienen y a su uso en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

JQ

P07-2277F

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
CJG/PB61501		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/EP2006/006613	04/07/2006	06/07/2005
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:
   PYRAZOLO[3,4-D]AZEPINE DERIVATIVES AS HISTAMINE H3 ANTAGONISTS

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 application No
PCT/EP2006/006613

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D487/04 A61K31/55 A61P25/28

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, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/13508 A (ISHIHARA SANGYO KAISHA, LTD; TSUKAMOTO, MASAMITSU; GUPTO, SANDEEP; WU,) 16 March 2000 (2000-03-16) cited in the application claims 1-3 page 1, lines 1-5	1-6
A	WO 03/104235 A (NOVO NORDISK A/S) 18 December 2003 (2003-12-18) page 1, lines 1-9 page 2, lines 9-14 claims 1-18,30-33	1-14
A	WO 2004/018432 A (ELI LILLY AND COMPANY; GADSKI, ROBERT, ALAN; HIPSKIND, PHILIP, ARTHUR;) 4 March 2004 (2004-03-04) page 1, lines 4-6,13-19 claims 1-11,14,15	1-14

☐ 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
1 September 2006	26/09/2006

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	Marzi, E

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/006613

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 12 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box 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.

252
25T

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 0013508	A	16-03-2000	AU	6018799 A	27-03-2000
			BR	9913503 A	29-01-2002
			CN	1325267 A	05-12-2001
			EP	1111993 A1	04-07-2001
			ID	28692 A	28-06-2001
			JP	2002524399 T	06-08-2002
			US	6573218 B1	03-06-2003
WO 03104235	A	18-12-2003	AU	2003229535 A1	22-12-2003
			EP	1513842 A1	16-03-2005
			JP	2005529942 T	06-10-2005
WO 2004018432	A	04-03-2004	AU	2003256793 A1	11-03-2004
			EP	1539704 A1	15-06-2005
			JP	2006500376 T	05-01-2006

253
252

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
International application No. PCT/EP2006/006613	International filing date *(day/month/year)* 04.07.2006
Priority date *(day/month/year)* 06.07.2005	
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC INV. C07D487/04 A61K31/55 A61P25/28	
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	Marzi, Elena Telephone No. +49 89 2399-2199

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No. PCT/EP2006/006613

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. 12 (with respect to industrial applicability)

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 12 relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(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	1-14
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-14
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-11, 13-14
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claim 12 relates to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of this claim (Article 34(4)(a)(I) PCT).

Re Item V

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 00/13508, 16 March 2000 cited in the application
D2: WO 03/104235, 18 December 2003
D3: WO 2004/018432, 4 March 2004

2. Novelty

D1 discloses fused benzene derivatives useful as herbicides. There is overlap between present general formula (I) and formulae (1a) and (1b) of D1 when in the latter, Q is Q_{16}, R_{12} is hydrogen, G' is NR_{15}, R_{15} is C_{1-6}alkyl, m is one and n is two. However since no specific examples of D1 fall within the overlapping area, present formula (I) can be considered as a novel selection over the prior art D1.

D2 describes decahydropyrazine[1,2-a]azepines which are useful for the treatment of diseases and disorders related to the histamine H3 receptor. Compounds encompassed by general formula (I) of D2 and present compounds of formula (I) differ both in the size of one of the heterocycles (pyrazino of D2 vs pyrazole of the present application) and in the way the two heterocycles are linked.

D3 discloses benzazepines which are H3 receptor antagonists. The compounds of formula (I) of D3 and present compounds differ mainly in the cycle which is fused to the azepine ring which is a benzene in the case of D3 and a pyrazine in the case of the

present application.

Therefore the subject matter of present claims 1-14 is novel (Art. 33(2) PCT).

3. Inventive step

D2 and D3 are considered to be the closest state of the art and disclose azepine derivatives (see formula (I), claim 1 of D2 and formula (I) of claim 1 of D3) which are histamine H3 receptor antagonists (see page 2, lines 9-14 of D2 and page 1, lines 4-6 of D3).

The objective problem underlying the present application is seen in the provision of further azepine derivatives which are H3 antagonists.

The solution proposed by the applicant is the provision of compounds of formula (I) which solve the problem defined above (see description, page 72, lines 24-38).

This solution is considered to involve an inventive step, because there was no hint in the prior art that the replacement of the pyridazine ring of D2 or the benzene ring of D3 with the pyrazole ring of the present application would have led to compounds which maintain the desired biological activity.

4. Industrial Applicability

For the assessment of the present claim 12 on the question whether it is industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

258

259

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 07-137413- -00000-0000

Fecha: 2007-12-28 16:33:36 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 257

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 [X]
- 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 [ ]

Firma Responsable

Fecha 28 DIC. 2007

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 62 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

54
260

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
GLAXO GROUP LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	7 137413
	Solicitud internacional	PCT/EP2006//006613
	Fecha inicio fase nacional	06/02/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	2325

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 15 FEB. 2008
adpa11