

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 053**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

C07D 513/04 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05756061 .7**

96 Fecha de presentación: **31.05.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1751163**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.02.2007**

54 Título: **COMPUESTOS DE BENZAZEPINA QUE TIENEN AFINIDAD POR EL RECEPTOR D3 DE DOPAMINA Y USOS DE LOS MISMOS.**

30 Prioridad:
02.06.2004 GB 0412314

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.12.2011

73 Titular/es:
**GLAXO GROUP LIMITED
GLAXO WELLCOME HOUSE, BERKELEY
AVENUE
GREENFORD, MIDDLESEX UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:
**BONANOMI, Giorgio;
DAMIANI, Federica;
GENTILE, Gabriella;
HAMPRECHT, Dieter Wolfgang;
MICHELI, Fabrizio;
TARSI, Luca;
TEDESCO, Giovanna y
TERRENI, Silvia**

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

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

ES 2 371 053 T3

DESCRIPCIÓN

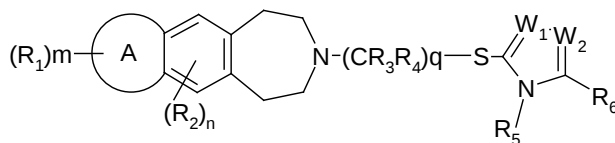
Compuestos de benzazepina que tienen afinidad por el receptor D₃ de dopamina y usos de los mismos.

La presente invención se refiere a nuevos compuestos, a los procedimientos para su preparación, a los compuestos intermedios utilizados en estos procedimientos, a las composiciones farmacéuticas que los contienen y a su utilización en terapia, como moduladores de los receptores D₃ de dopamina, en particular como agentes antipsicóticos.

El documento WO 2002/40471 (SmithKline Beecham) describe ciertos compuestos de benzodiazepina que tienen actividad en el receptor D₃ de dopamina.

Se ha encontrado una nueva clase de compuestos que tienen afinidad para los receptores de dopamina, en particular el receptor D₃ de dopamina. Estos compuestos tienen potencial en el tratamiento de trastornos en los que la modulación, especialmente el antagonismo/inhibición, del receptor D₃ es beneficiosa, por ejemplo como agentes antipsicóticos o para tratar la drogodependencia.

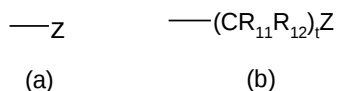
La presente invención proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo:



(I)

en la que

- A es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros;
- m es 0, 1, 2 o 3;
- R₁ es independientemente halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, alquilendioxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, halo-alquil C₁₋₄-sulfonilo, halo-alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonamido, alquil C₁₋₄-sulfonamido-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, arilo, aril-alcoxi C₁₋₄, ariloxi, ariltio, arilmetilo, aroilo, ariloximetilo, arilsulfonilo, aril-NR' (donde R' es hidrógeno o alquilo C₁₋₄), arilsulfonilo, arilsulfonil-alquilo C₁₋₄, arilsulfonamido, arilcarboxamido, arilsulfonamido-alquilo C₁₋₄, arilcarboxamido-alquilo C₁₋₄, aroil-alquilo C₁₋₄, aril-alcanoilo C₁₋₄, un grupo NR₇R₈, R₆CON(R₈)(CH₂)_r, R₇R₈NCO(CH₂)_r o R₇R₈NSO₂(CH₂)_r (en los que r es 0, 1, 2, 3 o 4, y cada uno de R₇ y R₈ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o en los grupos NR₇R₈, R₇CON(R₈)(CH₂)_r, R₇R₈NCO(CH₂)_r y R₇R₈NSO₂(CH₂)_r, R₇CONR₈ o NR₇R₈ forman juntos un grupo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente un átomo de O, N o S adicional en el azaciclo y que tiene 3-8 átomos de carbono (incluyendo los átomos de carbono contenidos en cualquier sustituyente o sustituyentes opcionales del azaciclo)); donde en cualquier grupo que contiene un resto arilo, el resto arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, alquilendioxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonilo, halo-alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-amino, dialquil C₁₋₄-amino, R₉R₁₀NCO (en el que R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o R₉R₁₀N forman juntos un grupo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente un átomo de O, N o S adicional en el azaciclo y que tiene 3-8 átomos de carbono (incluyendo los átomos de carbono contenidos en cualquier sustituyente o sustituyentes opcionales del azaciclo));
- R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno o metilo;
- q es 2, 3 o 4;
- W₁ y W₂ son independientemente N, CH o -C(alquil C₁₋₄);
- R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R₆ es un grupo de la fórmula (a) o (b):



en las que

- 5
- Z es alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heterocíclico, un grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, alquilendioxi C₁₋₄, alcanilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, halo-alquil C₁₋₄-sulfonilo, halo-alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-tio, R₁₂SO₂NR₁₃⁻, R₁₂R₁₃NSO₂⁻, R₁₂R₁₃N⁻, R₁₂R₁₃NCO⁻, R₁₂CONR₁₃⁻ y un grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de alquilo C₁₋₂, halo-alquilo C₁₋₂ y R₁₂R₁₃N⁻; y donde los sustituyentes en posición *orto* uno frente a otro se pueden unir para formar un anillo de 5 o 6 miembros:
- 10
- R₁₁ y R₁₂ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y t es 1, 2, 3 o 4, o -(CR₁₀R₁₁)t- forma un enlace cicloalquilenilo C₃₋₆; y
 - R₁₃ y R₁₄ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o R₁₂ y R₁₃ forman juntos alquilenilo C₃₋₆.

En la fórmula (I), "-S-" significa tio (azufre).

15 La expresión "anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros" se refiere a un anillo aromático heterocíclico monocíclico de 5 o 6 miembros que contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos, por ejemplo de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados de O, N y S. Cuando el grupo contiene 2-4 heteroátomos, uno se puede seleccionar de O, N y S y los restantes heteroátomos pueden ser N. Los ejemplos de grupos heteroaromáticos de 5 y 6 miembros incluyen pirrolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, oxazolinilo, isoxazolinilo, oxadiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolinilo, furilo, tienilo, tiadiazolinilo, piridilo, triazolinilo, tiazolinilo, triazinilo, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo.

20 La expresión "anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros" se refiere a un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está parcial o completamente saturado, y en el que 1, 2, 3, 4 o 5 de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo independientemente seleccionado de O, S y N. Los ejemplos de "heterocíclico" que son anillos monocíclicos de 5 o 6 miembros completamente saturados incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahydrofurano, dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahydrotienilo, dioxanilo, tetrahydro-2H-pirano y ditanilo. Los ejemplos de grupos "heterocíclico" que son anillos monocíclicos de 5 o 6 miembros parcialmente saturados incluyen oxazolinilo, isoxazolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo y 3,6-dihidro-2H-pirano.

25 El término "alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, en todas las formas isoméricas, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo. "Alquilo C₁₋₆" incluye, en adición a los anteriores, grupos tales como pentilo y hexilo.

30 El término "alquilenilo" se refiere a un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilenilo C₁₋₃ incluyen metileno, etileno y *n*-propileno. Los ejemplos de "alquilenilo C₁₋₄" incluyen, en adición a los anteriores, *n*-butileno.

35 El término "alcoxi C₁₋₄" se refiere a un grupo alcoxi (o "alquilo") de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, tal como metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

40 El término "halógeno" y su abreviatura "halo" se refieren a flúor (F), cloro (Cl), bromo (Br) o yodo (I). Cuando se utiliza el término "halo" antes de otro grupo, indica que el grupo está sustituido con uno, dos o tres átomos de halógeno. Por ejemplo, "haloalquilo C₁₋₄" se refiere a grupos tales como trifluorometilo, bromoetilo, trifluoropropilo y otros grupos derivados de grupos alquilo C₁₋₄, como se han definido anteriormente y el término "haloalcoxi C₁₋₄" se refiere a grupos tales como trifluorometoxi, bromoetoxi, trifluoropropoxi y otros grupos derivados de grupos alcoxi C₁₋₄ como se han definido anteriormente.

45 El término "alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo alcoxi C₁₋₄ unido por un grupo alquilenilo C₁₋₄, por ejemplo metoximetilo, etoximetilo, propoxietilo, isopropoxietilo y otros derivados de los grupos alcoxi C₁₋₄ y alquilo C₁₋₄ como se han definido antes.

El término "alquil C₁₋₄-tio" se refiere a un grupo alquilo C₁₋₄ unido por un átomo de azufre (-S-). Los ejemplos de alquil C₁₋₄-tio incluyen metiltio, etiltio, propiltio y butiltio.

50 El término "cicloalquilo C₃₋₆" se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene de tres a seis átomos de carbono, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. El término "cicloalquilenilo C₃₋₆" se refiere a un grupo cicloalquilo divalente, tal como ciclopropileno, ciclobutileno, ciclopentileno y ciclohexileno.

El término "cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo cicloalquilo unido por un grupo alquilenilo C₁₋₄, tal como ciclopropilmetilo, ciclobutiletilo, y otros derivados de grupos cicloalquilo C₃₋₆ y grupos alquilo C₁₋₄ como se han definido antes.

55 El término "cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₄" se refiere a un grupo cicloalquilo unido por un grupo alcoxi C₁₋₄, tal como ciclopropilmetileno, ciclobutiletileno, y otros derivados de grupos cicloalquilo C₃₋₆ y grupos alcoxi C₁₋₄ como se han definido antes.

El término "arilo" se refiere a fenilo o a un grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros. Los ejemplos de grupos heteroaromáticos de 5 o 6 miembros incluyen furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, triazolilo, triazinilo, piridazilo, pirimidinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, pirazinilo, pirazolilo y pirimidinilo.

5 El término "aril-alquilo C₁₋₄" se refiere a un grupo arilo unido por un grupo alquileo C₁₋₄. El grupo alquileo C₁₋₆ puede estar en cualquier forma isomérica adecuada. Los ejemplos de aril-alquilo C₁₋₄ incluyen bencilo, fenetilo (incluyendo fenil-CH₂CH₂- y fenil-C(CH₃)-) y otros derivados de los grupos arilo y grupos alquilo C₁₋₄ como se han definido antes.

10 El término "aril-alcoxi C₁₋₄" se refiere a un grupo arilo unido por un grupo alcoxi C₁₋₄. Los ejemplos de aril-alcoxi C₁₋₄ incluyen benciloxi (fenil-CH₂O-) y feniletoxi.

El término "sulfonilo" se refiere al grupo -SO₂-. Así, el término "alquil C₁₋₄-sulfonilo" incluye metilsulfonilo, etilsulfonilo, y otros derivados de los grupos alquilo C₁₋₄ definidos antes. El término "halo-alquil C₁₋₄-sulfonilo" se refiere a grupos tales como trifluorometanosulfonilo y pentafluoroetilsulfonilo. El término "arilsulfonilo" incluye fenilsulfonilo, piridinilsulfonilo, y otros derivados de arilos como se han definido antes.

15 El término "arilcarboxamido" se refiere a grupos tales como fenilcarboxamido y piridinilcarboxamido, y otros derivados de los grupos arilo como se han definido antes.

El término "alquilendioxi C₁₋₄" se refiere a grupos tales como metilendioxi, etilendioxi y otros derivados de alquilo C₁₋₄ como se han definido antes.

20 El término "grupo bicíclico de 8 a 11 miembros" se refiere a un sistema de anillos bicíclico que contiene un total de 8, 9, 10 u 11 átomos de carbono, en el que 1, 2, 3 o 4 o 5 de los átomos de carbono están opcionalmente reemplazados por un heteroátomo seleccionado independientemente de O, S y N. El término incluye sistemas bicíclicos en los que ambos anillos son aromáticos, así como sistemas de anillos bicíclicos en los que uno de los anillos está parcialmente o completamente saturado. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros en los que ambos anillos son aromáticos incluyen indenilo, naftilo y azuleno. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, en los que ambos anillos son aromáticos, incluyen: 6H-tieno[2,3-b]pirrolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[5,1-b][1,3]tiazolilo, [1,3]tiazolo[3,2-b][1.2.4]triazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, por ejemplo, bencimidazol-2-ilo, benzoxazolilo, por ejemplo, benzoxazol-2-ilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, naftiridinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo e isoquinolilo. Los ejemplos de grupos bicíclicos de 8 a 11 miembros que tienen 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, en los que uno de los anillos está parcialmente o completamente saturado incluyen dihidrobenzofuranilo, indanilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo y benzoazepinilo.

35 La expresión "grupo heterocíclico bicíclico de 8 a 11 miembros" se refiere a un sistema de anillos bicíclico que contiene un total de 8, 9, 10 u 11 átomos de carbono, en el que 1, 2, 3, 4 o 5 de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado independientemente de O, S y N. Los ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos de 8 a 11 miembros en los que ambos anillos son aromáticos incluyen: 6H-tieno[2,3-b]pirrolilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, imidazo[5,1-b][1,3]tiazolilo, [1,3]tiazolo[3,2-b][1.2.4]triazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, por ejemplo, bencimidazol-2-ilo, benzoxazolilo, por ejemplo, benzoxazol-2-ilo, benzisoxazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, naftiridinilo, quinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo e isoquinolilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos bicíclicos de 8 a 11 miembros, en los que uno de los anillos está parcial o completamente saturado, incluyen dihidrobenzofuranilo, indanilo, tetrahidronaftilo, indolinilo, isoindolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolilo, benzoxazinilo y benzoazepinilo.

45 El término "heterociclilo" se refiere a un grupo monocíclico de 5 o 6 miembros o a un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros que está parcial o completamente saturado, en el que 1, 2, 3, 4 o 5 de los átomos de carbono están reemplazados por un heteroátomo seleccionado independientemente de O, S y N. Los ejemplos de "heterociclilo" que son anillos monocíclicos de 5 o 6 miembros completamente saturados incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofuranilo, dioxolanilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrotienilo, dioxanilo, tetrahidro-2H-pirano y ditianilo. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" que son anillos monocíclicos de 5 o 6 miembros parcialmente saturados incluyen oxazolinilo, isoxazolinilo, imidazolinilo, pirazolinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridilo y 3,6-dihidro-2H-pirano. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" que son anillos bicíclicos de 8 a 11 miembros completamente saturados incluyen decahidroquinolinilo, octahidro-2H-1,4-benzoxazinilo y octahidro-1H-ciclopenta[b]piridinilo. Los ejemplos de grupos "heterociclilo" que son anillos bicíclicos de 8 a 11 miembros parcialmente saturados incluyen 2,3-dihidro-1H-indolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepinilo.

55 Cualquiera de estos grupos puede estar unido al resto de la molécula en cualquier posición adecuada.

Como se usa en la presente memoria, el término "sal" se refiere a cualquier sal de un compuesto según la presente invención preparada a partir de un ácido o base inorgánico u orgánico, sales de amonio cuaternario y sales formadas internamente. Las sales fisiológicamente aceptables son particularmente adecuadas para las aplicaciones médicas.

debido a su mayor solubilidad acuosa con respecto a los compuestos originales. Dichas sales tienen que tener claramente un anión o catión fisiológicamente aceptable. De forma adecuada, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico y con ácidos orgánicos, tales como los ácidos tartárico, acético, trifluoroacético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, fórmico, propiónico, glicólico, glucónico, maleico, succínico, canforsulfúrico, isotiónico, mícico, gentísico, isonicotínico, sacárico, glucurónico, furoico, glutámico, ascórbico, antranílico, salicílico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, pantoténico, esteárico, sulfinílico, algínico, galacturónico y arilsulfónico, por ejemplo, ácido bencenosulfónico y ácido p-toluenosulfónico; sales de adición de bases formadas con metales alcalinos y metales alcalinotérreos y bases orgánicas tales como N,N-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), lisina y procaína; y sales formadas internamente. Las sales que tienen un anión o catión que no es fisiológicamente aceptable están dentro del alcance de la invención como compuestos intermedios útiles para la preparación de sales fisiológicamente aceptables y/o para su uso en situaciones no terapéuticas, por ejemplo, *in vitro*.

En una realización, m es 0 o 1.

Cuando R_1 contiene un resto arilo, esto es R_1 es arilo, aril-alcoxi C_{1-4} , ariloxi, ariltio, arilmetilo, aroilo, ariloximetilo, arilsulfonilo, aril-NR⁻, arilsulfoniloxi, arilsulfonil-alquilo C_{1-4} , arilsulfonamido, arilcarboxamido, arilsulfonamido-alquilo C_{1-4} , arilcarboxamido-alquilo C_{1-4} , aroil-alquilo C_{1-4} o aril-alcanoilo C_{1-4} , el resto arilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C_{1-2} (por ejemplo metilo), fluoroalquilo C_{1-2} (por ejemplo trifluorometilo), alcoxi C_{1-2} (por ejemplo metoxi), alquilendioxi C_{1-2} (por ejemplo metilendioxi), alcanoilo C_{1-3} (por ejemplo acetilo), alcanoilamino C_2 (por ejemplo acetilamino), fluoro-alquil C_1 -sulfonilo (por ejemplo trifluorometilsulfonilo) y metilsulfonilo. Por ejemplo, el resto arilo está opcionalmente sustituido con metilo.

Cuando R_1 es un grupo NR₇R₈, R₇CON(R₈)(CH₂)_r, R₇R₈NCO(CH₂)_r o R₇R₈NSO₂(CH₂)_r y R₇CONR₈ o R₇R₈N forman juntos un grupo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros, entonces este se caracteriza por: (i) contener un átomo de O, N o S adicional en el azaciclo, por ejemplo siendo el grupo azacíclico 1,4-morfolin-4-ilo y/o (ii) tener 1 o 2 sustituyentes alquilo C_{1-2} opcionales cuyos átomos de carbono están incluidos en los 3-8 átomos de carbono del grupo azacíclico. Uno, dos o más átomos de F pueden estar opcionalmente incluidos como sustituyentes de los átomos de carbono del heterociclo. Se debe interpretar que el término "grupo azacíclico" cubre solamente los azaciclos estables tales como 1,4-morfolina y piperazina y no cubre por ejemplo 1,3-morfolina. Se pueden dar como ejemplos, azaciclos saturados, en particular piperidinilo, pirrolidinilo, 1,4-morfolinilo, e incluyendo los correspondientes $\square$ -oxo-azaciclos R₆CONR₇.

En una realización, R_1 es halógeno, oxo, ciano, alquilo C_{1-4} (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo), halo-alquilo C_{1-4} (tal como -CF₃, CF₃CH₂- o pentafluoroetilo), acetilo, trifluorometoxi, cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} (tal como ciclopropilmetilo), cicloalquilo C_{3-6} (tal como ciclopropilo), alquil C_{1-4} -sulfonilo, alquil C_{1-4} -sulfoniloxi, R₇R₈NSO₂ (donde cada uno de R₆ y R₇ es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} o R₇R₈N forman juntos un grupo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente contiene un átomo de O, N o S adicional en el azaciclo y que tiene 3-8 átomos de carbono), un heterociclilo, o un grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C_{1-2} (por ejemplo metilo), halo-alquilo C_{1-2} (por ejemplo trifluorometilo), alcoxi C_{1-2} (por ejemplo metoxi), alquilendioxi C_{1-2} (por ejemplo metilendioxi), alcanoilo C_{1-3} (por ejemplo acetilo), alcanoilamino C_2 (por ejemplo acetilamino), halo-alquil C_1 -sulfonilo (por ejemplo trifluorometilsulfonilo) y metilsulfonilo.

Por ejemplo, R_1 se selecciona de: halógeno, alquil C_{1-4} -sulfonilo (por ejemplo metilsulfonilo o etilsulfonilo), halo-alquil C_{1-4} -sulfonilo (por ejemplo trifluorometilsulfonilo), alquil C_{1-4} -sulfoniloxi (por ejemplo metilsulfoniloxi), halo-alquil C_{1-4} -sulfoniloxi (por ejemplo trifluorometilsulfoniloxi), R₆R₇NSO₂ (donde cada uno de R₆ y R₇ es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} , por ejemplo N,N-dimetilaminosulfonilo, o donde R₇R₈N juntos forman un grupo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente contiene un átomo de O, N o S adicional en el azaciclo y que tiene 3-8 átomos de carbono, por ejemplo un piperidin-1-ilsulfonilo, pirrolidin-1-ilsulfonilo o 1,4-morfolin-4-ilsulfonilo), un heteroaromático o un heterociclilo de 5 o 6 miembros, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C_{1-2} (por ejemplo metilo o trifluorometilo), alcoxi C_{1-2} (por ejemplo metoxi), alquilendioxi C_{1-2} (por ejemplo metilenodioxi), alcanoilo C_{1-3} (por ejemplo acetilo), alcanoilamino C_2 (por ejemplo acetilamino), halo-alquil C_1 -sulfonilo (por ejemplo trifluorometilsulfonilo) y metilsulfonilo.

De forma adecuada, R_1 es bromo, ciano, hidroxilo, cloro, metoxi, *terc*-butilo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, N,N-dimetilaminosulfonilo, pirrolidin-1-ilsulfonilo, 1,4-morfolin-4-ilsulfonilo, metilsulfoniloxi, pirazin-2-ilo, 5-metil-oxazol-2-ilo o 5-metil-isoxazol-3-ilo.

En una realización, n es 0.

En una realización, A es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros, tal como por ejemplo oxazol, tiazol o indazol.

En otra realización, A es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros tal como por ejemplo morfolina o pirrolidina.

En una realización, R₃ y R₄ son hidrógeno en cada aparición.

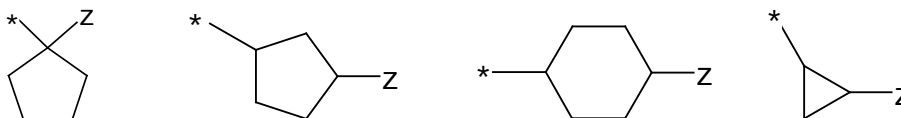
En una realización, q es 2 o 3.

En una realización, W_1 y W_2 son ambos N.

En una realización, R_5 es hidrógeno o metilo.

- 5 Cuando R_6 es un grupo de la fórmula (a), puede ser por ejemplo fenilo opcionalmente sustituido, un grupo bicíclico opcionalmente sustituido tal como quinolinilo (por ejemplo 2-, 3-, 4-, 5- o 6-quinolinilo), furilo (por ejemplo 2-furilo), tienilo (por ejemplo 2-tienilo), piridilo (por ejemplo 4-piridilo), indolilo, pirazolopirimidilo (por ejemplo pirazolo[1,5-a]pirimidilo), cinolinilo, benzo[b]furanilo, tienopiridina o pirrolopiridilo. En una realización, R_5 es fenilo opcionalmente sustituido, tal como fenilo insustituido o fluorofenilo (por ejemplo 4-fluorofenilo), quinolinilo opcionalmente sustituido (por ejemplo 6-quinolinilo), furilo (por ejemplo 2-furilo), tienilo (por ejemplo 2-tienilo), piridilo (por ejemplo 4-piridilo), 2-metilquinolinilo o 4-metil-3-oxazol-5-ilo.

10 Cuando R_6 es un grupo de la fórmula (b), los ejemplos incluyen $-(CH_2)_n-Z$, $-(CHCH_3)_n-Z$ y grupos tales como:



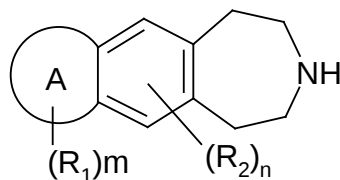
Los ejemplos de Z en la fórmula (b) incluyen los dados para Z en la fórmula (a).

- 15 Los ejemplos de los compuestos de la presente invención incluyen:

- 2-metil-7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 20 2-(1-metiletil)-7-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 2-(1-metiletil)-7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 25 2-(1,1-dimetiletil)-7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-2-propil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 30 7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 8-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepina
 4-metil-8-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-4,6,7,8,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepin-3(2H)-ona
 35 4-metil-8-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-4,6,7,8,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepin-3(2H)-ona
 2-(ciclopropilmetil)-7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 40 2-(ciclopropilmetil)-7-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 2-etil-7-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 2-etil-7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 45 3-metil-7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-isoxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 3-metil-7-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-isoxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 50 2-ciclopropil-7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 2-metil-7-(2-([4-metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 8-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-4-(metilsulfonyl)-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepina

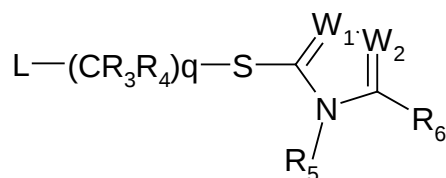
- 2-metil-7-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 7-(3-{[5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 5 2-metil-7-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 2-etil-7-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 10 2-etil-7-[3-({4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il}tio)propil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 7-(3-{[5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-y]tio}propil)-2-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-2-(1-piperidinil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 15 N,N-dimetil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-2-amina
- 3-etil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-isoxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 20 2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-2-(pentafluoroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 25 7-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-2-(pentafluoroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 3-etil-1-metil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1,5,6,7,8,9-hexahidroazepino[4,5-f]indazol
- 30 2-(1,1-difluoroetil)-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 2-(1,1-difluoroetil)-7-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 35 2-metil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 2-etil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 40 2-etil-7-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 10-bromo-2-metil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 10-bromo-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 45 10-bromo-2-metil-7-(4-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}butil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 10-bromo-2-etil-7-(4-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}butil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 10-bromo-7-(4-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}butil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 50 2,10-dimetil-7-(4-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}butil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 2-etil-10-metil-7-(4-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}butil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 55 10-metil-7-(4-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}butil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 2,10-dimetil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 2-etil-10-metil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 60 10-metil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 10-bromo-7-(1-metil-3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 65 10-bromo-2-etil-7-(1-metil-3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina

- 10-bromo-2-metil-7-(1-metil-3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
 10-metil-7-(1-metil-3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 5 2-(1-metiletil)-7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-3,5,6,7,8,9-hexahidroazepino[4,5-f]isoindol-1(2H)-ona
 2-(1-metiletil)-7-(4-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)butil)-3,5,6,7,8,9-hexahidroazepino[4,5-f]isoindol-1(2H)-ona
 o una sal del mismo.
- 10 Se apreciará que para uso en medicina las sales de los compuestos de la invención deben ser farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas serán evidentes para los expertos en la técnica e incluyen, por ejemplo, sales de adición de ácido formadas con ácidos inorgánicos, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico o fosfórico y ácidos orgánicos, por ejemplo ácido succínico, maleico, acético, fumárico, cítrico, tartárico, benzoico, p-toluenosulfónico, metanosulfónico o naftalenosulfónico. Se
- 15 pueden utilizar otras sales que no son farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, oxalatos, por ejemplo en el aislamiento de los compuestos de la invención y se incluyen dentro del alcance de esta invención. También están incluidos dentro del alcance de la invención los solvatos, hidratos, complejos y profármacos de los compuestos de la invención.
- Ciertos compuestos de la invención pueden formar sales de adición de ácidos con uno o más equivalentes del ácido.
- 20 La presente invención incluye dentro de su alcance todas las formas estequiométricas y no estequiométricas posibles.
- Ciertos grupos/sustituyentes incluidos en la presente invención pueden estar presentes como isómeros. La presente invención incluye dentro de su alcance todos esos isómeros, incluyendo racematos, enantiómeros, tautómeros y mezclas de los mismos. Algunos de los anillos heteroaromáticos sustituidos incluidos en los compuestos de la
- 25 fórmula (I) pueden existir en una o más formas tautoméricas. La presente invención incluye dentro de su alcance, todas estas formas tautoméricas, incluyendo las mezclas.
- Los compuestos preferidos tienen un peso molecular de 800 o menor. Todavía son más preferidos los compuestos que tienen un peso molecular de 600 o menor. En general, y sin limitarse a lo mismo, tales compuestos pueden tener mayor biodisponibilidad oral y algunas veces mayor solubilidad y/o penetración cerebral. El peso molecular en la
- 30 presente memoria se refiere al del compuesto como base libre sin solvatar, excluyendo cualquier contribución al peso molecular de las sales de adición, moléculas de disolvente (por ejemplo, agua), partes moleculares del profármaco escindidas *in vivo*, etc.
- En general, se debe interpretar que los compuestos o las sales de la invención excluyen aquellos compuestos (si los hay) que sean tan inestables químicamente, de por sí o en agua, que son claramente inadecuados para el uso
- 35 farmacéutico por todas las vías de administración, ya sean oral, parenteral o de cualquier otra forma. Tales compuestos son conocidos por el químico experto. Están incluidos sin embargo, los profármacos o compuestos que son estables *ex vivo* y que son convertibles dentro del cuerpo de los mamíferos (por ejemplo, el ser humano) en los compuestos de la invención.
- La presente invención proporciona también un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I), cuyo
- 40 procedimiento comprende
- (a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (II):



(II)

en la que R_1 , m y A son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula (III):

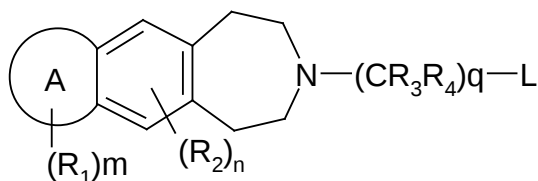


(III)

en la que R_3 , R_4 , q , W_1 , W_2 , R_5 y R_6 son como se definen en la reivindicación 1, y L es un grupo saliente;

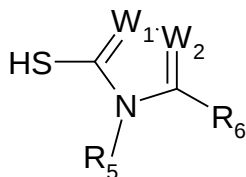
o

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

en la que A , R_1 , R_3 , R_4 , m y q son como se definen en la reivindicación 1, y L es un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula (V):



(V)

en la que W_1 , W_2 , R_5 y R_6 son como se definen en la reivindicación 1;

10 y opcionalmente después de la etapa (a) o etapa (b):

- separar cualquier grupo o grupos protectores; y/o
- formar una sal; y/o
- convertir un compuesto de la fórmula (I) en un compuesto diferente de la fórmula (I).

15 En la etapa (a), el grupo saliente, L , en los compuestos de la fórmula (II) puede ser por ejemplo halógeno, tal como cloro. El procedimiento de la presente invención se puede llevar a cabo utilizando condiciones convencionales para la N -alquilación. Por ejemplo, cuando L es un halógeno tal como cloro, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una fuente de yoduro tal como yoduro de sodio utilizando una base tal como carbonato de potasio en un disolvente adecuado tal como DMF a una temperatura apropiada tal como alrededor de 60 °C. Alternativamente

20 L puede ser por ejemplo un grupo sulfonyloxi tal como alquil C_{1-4} -sulfonyloxi (por ejemplo metanosulfonyloxi o trifluorometanosulfonyloxi); o arilsulfonyloxi en el que el arilo es fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo *para*-toluenosulfonyloxi.

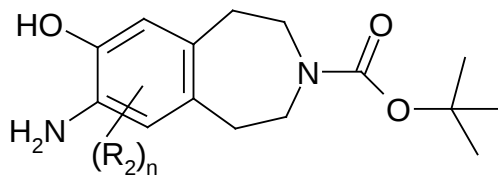
25 En la etapa (b), el grupo saliente L puede ser como se ha descrito anteriormente para los compuestos de la fórmula (II). Los expertos en la técnica podrán apreciar que el compuesto de la fórmula (V) puede ser reemplazado por una eventual forma tautomérica. Por ejemplo, cuando L es un halógeno tal como cloro, la reacción se puede llevar a cabo en presencia de una fuente de yoduro tal como yoduro de sodio utilizando una base tal como diisopropiletilamina en un disolvente adecuado tal como DMF a una temperatura adecuada, por ejemplo 80 °C.

Los compuestos de la fórmula (I) se pueden convertir en otro compuesto de la fórmula (I) por métodos adecuados conocidos por los expertos, tales como:

- 30
- convertir una forma de A (por ejemplo una lactona) en una forma diferente de A (por ejemplo una N -alquil-lactama); o

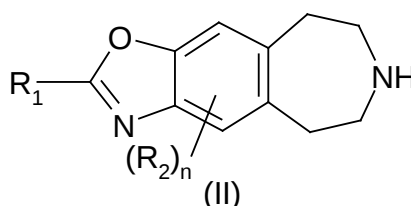
- reemplazar un R_1 (por ejemplo Cl) con un R_1 diferente (por ejemplo NR_6R_7).

Los compuestos de las fórmulas (II), (III), (IV) y (V) se pueden preparar por los métodos descritos aquí, por métodos conocidos en la bibliografía o están comercialmente disponibles. Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (VI):



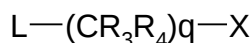
(VI)

- 5 se pueden hacer reaccionar con un derivado cloruro de ácido carboxílico que contiene un grupo R_1 apropiado, seguido por tratamiento con ácido trifluoroacético y calentamiento, para formar los compuestos de la fórmula (II) en los que A es oxazol sustituido en 2:



(II)

- 10 Un compuesto de la fórmula (III) se puede preparar haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (V) como se ha definido antes con un compuesto de la fórmula (VII):



(VII)

- 15 en la que R_3 , R_4 y q son como se han definido para la fórmula (I), y L y X son independientemente grupos salientes. Los grupos salientes apropiados para L y X pueden ser halógeno tal como Cl o Br, o un grupo sulfonilo tal como alquil C_{1-4} -sulfonilo (por ejemplo metanosulfonilo o trifluorometanosulfonilo); o arilsulfonilo en el que el arilo es fenilo opcionalmente sustituido, por ejemplo *para*-toluenosulfonilo.

Los compuestos de la fórmula (IV) se pueden preparar por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula (II) con un compuesto de la fórmula (VIII).

- 20 Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula (I) presentan afinidad hacia los receptores de dopamina, en particular el receptor D_3 y cabe esperar que sean útiles en el tratamiento de estados patológicos que requieren la modulación de dichos receptores, tal como los trastornos psicóticos. También se ha encontrado que muchos de los compuestos de la fórmula (I) tienen una afinidad mayor hacia los receptores D_3 de dopamina que hacia los receptores D_2 .

- 25 Se cree, en general, que el efecto terapéutico de los agentes antipsicóticos disponibles actualmente (neurolepticos) se ejerce mediante el bloqueo de los receptores D_2 ; sin embargo, se cree también que este mecanismo es responsable de los efectos secundarios extrapiramidales ("eps") indeseables, asociados con muchos agentes neurolepticos. Sin querer limitarse a la teoría, se ha sugerido que el bloqueo del receptor de dopamina D_3 recientemente caracterizado puede producir una actividad antipsicótica beneficiosa sin efectos extrapiramidales significativos (véanse por ejemplo Sokoloff *et al.*, Nature, 1990; 347: 146 – 151 y Schwartz *et al.*, Clinical Neuropharmacology, Vol. 16, N° 4, 295-314, 1993). Los compuestos preferidos de la presente invención son por tanto aquellos que tienen mayor afinidad (por ejemplo $\square 10$ veces o $\square 100$ veces mayor) para los receptores D_3 de dopamina que para los receptores D_2 de dopamina (tal afinidad se puede medir usando metodología estándar, por ejemplo, usando receptores de dopamina clonados - véase la presente memoria). Dichos compuestos se pueden utilizar ventajosamente como moduladores selectivos de los receptores D_3 .

- 35 Los compuestos de la fórmula (I) se utilizarán para el tratamiento de todos los aspectos de la drogodependencia, incluyendo los síntomas de abstinencia de drogas de abuso tales como alcohol, cocaína, opiáceos, nicotina, benzodiazepinas y la inhibición de la tolerancia inducida por opioides. Además, los compuestos de la fórmula (I) y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos se utilizarán para reducir el ansia por consumo de drogas y por lo tanto serán útiles en el tratamiento del ansia por el consumo de drogas. El ansia por consumir drogas

se puede definir como la motivación del estímulo para administrarse una sustancia psicoactiva que ya se había consumido anteriormente. En el desarrollo y el mantenimiento del ansia por el consumo de drogas están implicados tres factores principales: (1) Los estados disfóricos durante la abstinencia de drogas pueden funcionar como un reforzador negativo que conduce al ansia por el consumo de drogas; (2) Los estímulos ambientales asociados a los efectos de las drogas se pueden volver progresivamente más potentes (sensibilización) para controlar la búsqueda o el ansia por el consumo de drogas y (3) Una cognición (memoria) de la capacidad de las drogas para favorecer efectos placenteros y para aliviar un estado disfórico durante la abstinencia. El ansia por el consumo de drogas puede explicar la dificultad que tienen las personas para abandonar las drogas y, por lo tanto, contribuye significativamente al desarrollo y el mantenimiento de la drogodependencia.

En el contexto de la presente invención, los términos que describen las indicaciones utilizadas en esta memoria, se clasifican en el "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", 4th Edition, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o la International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10). Los diferentes subtipos de trastornos mencionados en esta memoria se contemplan como parte de la presente invención. Los números entre paréntesis después de las enfermedades enumeradas a continuación, se refieren al código de clasificación en DSM-IV.

Trastornos relacionados con sustancias incluyendo los trastornos por uso de sustancias tales como la dependencia de sustancias, ansia por el consumo de sustancias y abuso de sustancias; trastornos inducidos por sustancias, tales como intoxicación por sustancias, abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno con percepción alucinógena persistente (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol tales como la dependencia del alcohol (303.90), abuso del alcohol (305.00), intoxicación por alcohol (303.00), abstinencia de alcohol (291.81), delirio por intoxicación con alcohol, delirio por abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, trastorno psicótico inducido por alcohol, trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol y trastornos no especificados de otra manera relacionados con el alcohol (291.9); trastornos relacionados con las anfetaminas (o sustancias similares a anfetaminas) tales como la dependencia de anfetaminas (304.40), abuso de anfetaminas (305.70), intoxicación por anfetaminas (292.89), abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación de anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado de ánimo inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastornos no especificados de otra manera relacionados con las anfetaminas (292.9); trastornos relacionados con la cafeína tales como la intoxicación por cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastornos no especificados de otra manera relacionados con la cafeína (292.9); trastornos relacionados con el hachís tales como dependencia del hachís (304.30), abuso de hachís (305.20), intoxicación por hachís (292.89), delirio por intoxicación con hachís, trastorno psicótico inducido por hachís, trastorno de ansiedad inducido por hachís y trastornos relacionados con el hachís no especificados de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la cocaína, tales como la dependencia de la cocaína (304.20), abuso de cocaína (305.60), intoxicación por cocaína (292.89), abstinencia de cocaína (292.0), delirio por intoxicación con cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado de ánimo inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastornos relacionados con la cocaína no especificados de otra manera (292.9); trastornos relacionados con alucinógenos, tales como la dependencia de alucinógenos (304.50), abuso de alucinógenos (305.30), intoxicación con alucinógenos (292.89), trastorno alucinógeno con percepción persistente (escenas retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del estado de ánimo inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos y trastornos relacionados con alucinógenos no especificados de otra manera (292.9); trastornos relacionados con sustancias inhalantes tales como la dependencia de sustancias inhalantes (304.60), abuso de sustancias inhalantes (305.90), intoxicación con sustancias inhalantes (292.89), delirio por intoxicación con sustancias inhalantes, demencia persistente inducida por sustancias inhalantes, trastorno psicótico inducido por sustancias inhalantes, trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias inhalantes, trastorno de ansiedad inducido por sustancias inhalantes y trastornos relacionados con sustancias inhalantes no especificados de otra manera (292.9); trastornos relacionados con la nicotina tales como la dependencia de la nicotina (305.1), abstinencia de nicotina (292.0) y trastornos relacionados con la nicotina no especificados de otra manera (292.9); trastornos relacionados con opiáceos tales como dependencia de opiáceos (304.00), abuso de opiáceos (305.50), intoxicación por opiáceos (292.89), síndrome de abstinencia de opiáceos (292.0), delirio por intoxicación con opiáceos, trastorno psicótico inducido por opiáceos, trastorno del estado de ánimo inducido por opiáceos, disfunción sexual inducida por opiáceos, trastorno del sueño inducido por opiáceos y trastornos relacionados con opiáceos no especificados de otra manera (292.9); trastornos relacionados con fenciclidina (o sustancias fenciclidinoides) tales como dependencia de la fenciclidina (304.60), abuso de la fenciclidina (305.90), intoxicación con fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado de ánimo inducido por la fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por la fenciclidina y trastornos relacionados con la fenciclidina no especificados de otra manera (292.9); trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos tales como dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos

(304.10), abuso de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), síndrome de abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por síndrome de abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado de ánimo inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos y trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificados de otra manera (292.9); trastorno relacionado con varias sustancias tal como la dependencia de varias sustancias (304.80) y trastornos relacionados con otras sustancias (o sustancias desconocidas), tales como los esteroides anabólicos, sustancias inhalantes de nitrato y óxido nitroso.

Los compuestos de la fórmula (I) son de uso potencial en el tratamiento de trastornos psicóticos. En el contexto de la presente invención, la expresión "trastorno psicótico" comprende: La esquizofrenia incluyendo los subtipos de tipo paranoide (295.30), de tipo desorganizado (295.10), de tipo catatónico (295.20), de tipo no diferenciado (295.90) y de tipo residual (295.60); trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70), que incluye los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo; trastorno delirante (297.1) que incluye los subtipos de tipo erotomaniaco, de tipo delirio de grandeza, celotipia, de tipo persecutorio, de tipo somático, de tipo mixto y de tipo no especificado; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una dolencia médica generalizada que incluye los subtipos con delirios y con alucinaciones; trastorno psicótico inducido por sustancias, que incluye los subtipos con delirios (293.81) y con alucinaciones (293.82); y trastorno psicótico no especificado de otra manera (298.9).

Además, los compuestos podrían ser útiles como terapia auxiliar en la enfermedad de Parkinson, en particular con compuestos tales como la L-DOPA, y posiblemente agonistas dopaminérgicos, para reducir los efectos secundarios experimentados con estos tratamientos en la utilización a largo plazo (por ejemplo, véase Schwartz *et al.*, Brain Res. Reviews, 1998, 26, 236-242). Por la localización de los receptores D₃, también se puede prever que los compuestos podrían ser útiles también para el tratamiento del abuso de sustancias, en el que se ha sugerido que están implicados los receptores D₃ (por ejemplo, véase Levant, 1997, Pharmacol. Rev., 49, 231-252). Los ejemplos de dicho abuso de sustancias incluyen el abuso de alcohol, cocaína, heroína y nicotina. Otras condiciones que se pueden tratar con los compuestos incluyen los trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolepticos y discinesias tardías; depresión; ansiedad, deterioro cognitivo incluyendo trastornos de la memoria tales como la enfermedad de Alzheimer, trastornos de la alimentación, disfunción sexual, trastornos del sueño, emesis, trastornos del movimiento, trastornos obsesivo-compulsivos, amnesia, agresión, autismo, vértigo, demencia, trastornos del ritmo circadiano, y trastornos de la motilidad gástrica, por ejemplo, IBS (síndrome del intestino irritable).

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno para el que es beneficiosa la modulación (especialmente antagonismo/inhibición) de los receptores de dopamina (especialmente los receptores D₃ de dopamina), que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que lo necesite, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptables. Dichos trastornos incluyen en particular psicosis/trastornos psicóticos tales como esquizofrenia, y abuso de sustancias y/o drogodependencia.

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

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

En una realización, los antagonistas de D₃ según la presente invención se usan en el tratamiento de psicosis tal como esquizofrenia o en el tratamiento del abuso de sustancias y/o drogodependencia.

Así, en otro aspecto adicional la invención proporciona un método para tratar una enfermedad psicótica (por ejemplo esquizofrenia) o el abuso de sustancias y/o la drogodependencia que comprende administrar a un mamífero (por ejemplo un ser humano) que lo necesite, una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) como se define en esta memoria o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

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

- 5 También se proporciona un compuesto de la fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso como sustancia terapéutica activa en un mamífero, por ejemplo, para uso en el tratamiento de cualquiera de los trastornos descritos en la presente memoria.

El término "tratamiento" incluye la profilaxis, cuando ésta sea apropiada para las enfermedades pertinentes.

- 10 Para su uso en medicina, los compuestos de la presente invención normalmente se administran en forma de una composición farmacéutica convencional. Por lo tanto, la presente invención proporciona en un aspecto adicional, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptable y un vehículo farmacéuticamente (es decir, fisiológicamente) aceptable. La composición farmacéutica se puede utilizar en el tratamiento de cualquiera de los trastornos descritos en la presente memoria.

- 15 Los compuestos de la fórmula (I) se pueden administrar por cualquier método conveniente, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa), bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas deben estar adaptadas de acuerdo con ello.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables que son activos cuando se administran por vía oral, se pueden formular en forma de líquidos o sólidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y pastillas para chupar.

- 20 Una formulación líquida consistirá en general en una suspensión o solución del compuesto o de la sal farmacéuticamente aceptable en un vehículo o vehículos líquidos adecuados, por ejemplo, un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación puede contener también un agente de suspensión, un agente conservante, aromatizante o colorante.

- 25 Una composición en forma de comprimidos se puede preparar utilizando cualquier excipiente o excipientes farmacéuticamente adecuados, utilizados habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos excipientes incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

- 30 Una composición en la forma de cápsulas se puede preparar usando los procedimientos de encapsulación habituales. Por ejemplo, se pueden preparar pelets que contienen el ingrediente activo usando excipientes estándar y después se pueden llenar en una cápsula de gelatina dura; alternatively, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier excipiente o excipientes farmacéuticos adecuados, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y después llenar la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda.

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

- 40 Las composiciones para la administración nasal se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones de aerosol comprenden típicamente una solución o una suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable, y normalmente se presentan en cantidades de una dosis individual o dosis múltiples en forma estéril en un envase sellado, que puede tener la forma de un cartucho o recarga para usar con un dispositivo de atomización. Alternativamente, el envase sellado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal de dosis individuales o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora que está destinado a ser desechado una vez que se ha terminado el contenido del envase. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propelente que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propelente orgánico tal como un fluoroclorohidrocarbano. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tener la forma de un atomizador con bomba.

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

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

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

En una realización, la composición está en forma de dosis unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla.

Cada unidad de dosificación para la administración oral contiene, por ejemplo, de 1 a 250 mg (y para la administración parenteral contiene, por ejemplo, de 0,1 a 25 mg) de un compuesto de la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, calculado como la base libre.

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

Métodos Biológicos de Ensayo

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

La capacidad de los compuestos para unirse selectivamente a los receptores humanos D2/D3/D4 de dopamina se puede demostrar midiendo su unión a receptores clonados. Las constantes de inhibición (K_i) de los compuestos de ensayo para el desplazamiento de la unión de [125 I]-yodosulprida a los receptores humanos D2/D3 de dopamina y [3 H]-YM-09151 a los receptores D4 de dopamina expresados en células CHO se determinaron como sigue. Se comprobó que las líneas celulares no tenían contaminantes bacterianos, fúngicos ni de micoplasma, y se almacenaron reservas de cada una congeladas en nitrógeno líquido. Los cultivos se hicieron crecer como monocapas o en suspensión en medio de cultivo celular estándar. Se recuperaron las células recortando (las monocapas) o por centrifugación (de los cultivos en suspensión), y se lavaron dos o tres veces por suspensión en solución salina tamponada con fosfato, seguido de recogida por centrifugación. Los sedimentos celulares se almacenaron congelados a -80 °C. Las membranas celulares brutas se prepararon por homogeneización seguida de centrifugación a alta velocidad, y la caracterización de los receptores clonados se logró mediante la unión de radioligando.

Preparación de membranas de células CHO: Los sedimentos celulares se descongelaron suavemente a temperatura ambiente, y se volvieron a suspender en aproximadamente 20 volúmenes de tampón de extracción enfriado con hielo; EDTA 5 mM, cristales de Trizma 50 mM pre-fijados (pH 7,4 a 37 °C), $MgCl_2$ 1 mM, KCl 5 mM y NaCl 120 mM. La suspensión se homogeneizó usando un Ultra-Turrax a velocidad máxima durante 15 segundos. El homogenato se centrifugó a 18.000 rpm durante 15 min a 4 °C en una centrífuga Sorvall RC5C. Se descartó el sobrenadante, y el homogenato se volvió a suspender en tampón de extracción y después se repitió la centrifugación. El sedimento final se volvió a suspender en cristales de Trizma 50 mM prefijados (pH 7,4 a 37 °C) y se almacenó en tubos con alícuotas de 1 ml a 80 °C (D2 = $3,0E+08$ células, D3 = $7,0E+07$ células y D4 = $1,0E+08$ células). El contenido de proteínas se determinó usando un protocolo BCA y albúmina de suero bovino como patrón (Smith, P. K., *et al.*, Measurement of protein using bicinchoninic acid. Anal. Biochem. 150, 76-85 (1985)).

Experimentos de unión: Se incubaron membranas celulares de D2/D3 bruto con [125 I]-yodosulprida 0,03 nM (~2000 Ci/mmol; Amersham, U. K.) y D4 con [3 H]-YM-09151 0,8 nM (~85 Ci/mmol; NEN, UK), y el compuesto de ensayo en un tampón que contenía cristales de Trizma 50 mM pre-fijados (pH 7,4 a 37 °C), NaCl 120 mM, KCl 5 mM, $CaCl_2$ 2 mM, $MgCl_2$ 1 mM, albúmina de suero bovina al 0,3 % (p/v). El volumen total era 0,2 ml y se incubaron en un baño de agua a 37 °C durante 40 minutos. Después de la incubación, se filtraron las muestras sobre GF/B Unifilters usando un instrumento Canberra Packard Filtermate, y se lavaron cuatro veces con cristales de Trizma 50 mM prefijados (pH 7,4 a 37 °C) enfriados con hielo. Se midió la radiactividad en los filtros usando un contador de centelleo Canberra Packard Topcount. Se definió la unión no específica con SKF-102161 (YM-09151) 10 μ M. Para las curvas de competición, se usaron 10 concentraciones logarítmicas seriadas de fármaco frío competitivo (intervalo de dilución: 10 μ M-10 pM). Las curvas de competición se analizaron usando Inflexion, un programa de ajuste iterativo de la curva en Excel. Los resultados se expresaron como valores de pKi en los que $pKi = -\log_{10}[K_i]$.

Los compuestos dados como ejemplos tienen valores de pKi dentro del intervalo de 7,5 – 10,0 en el receptor D3 de dopamina. Se estima que los resultados de pKi son exactos solamente en aproximadamente $\pm 0,3-0,5$.

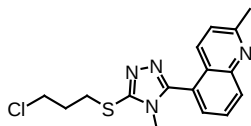
Actividad funcional en los receptores clonados de dopamina

La actividad funcional de los compuestos en los receptores D2 y D3 humanos (esto es, el agonismo o el antagonismo) se puede determinar usando un Microfisiómetro citosensor (McConnell HM *et al* Science 1992 257 1906-1912). En los experimentos con el microfisiómetro, se sembraron las células (hD2_CHO o hD3_CHO) en insertos Transwell de 12 mm (Costar) a 300000 células/cubeta en medio que contiene suero fetal de ternera (FCS). Se incubaron las células durante 6 h a 37 °C en CO_2 al 5 %, antes de cambiar a medio libre de FCS. Después de 16-18 h adicionales, se cargaron las cubetas en las cámaras sensoras del microfisiómetro citosensor (Molecular Devices) y se perfundieron las cámaras con medio circulante (medio Eagles modificado por Dulbecco libre de bicarbonato que contiene glutamina 2 mM y NaCl 44 mM) a un caudal de 100 μ l/min. Cada ciclo de bombeo duró 90 s. La bomba estuvo en marcha durante los primeros 60 s y la velocidad de acidificación fue determinada entre 68 y 88 s, utilizando el programa de Cytosoft. Los compuestos de ensayo se diluyeron en el medio circulante. En los

experimentos para determinar la actividad agonista, se expusieron las células (4,5 min para hD2, 7,5 min para hD3) a concentraciones crecientes del agonista putativo a intervalos de media hora. Se usaron siete concentraciones del agonista putativo. Se determinó el pico de la tasa de acidificación para cada concentración del agonista putativo y se trazaron las curvas de concentración-respuesta usando Robofit [Tilford, N.S., Bowen, W.P. & Baxter, G.S. Br. J. Pharmacol. (1995), Vol. 115, 160P]. En los experimentos para determinar la potencia antagonista, se trataron las células a intervalos de 30 min con cinco pulsos de una concentración submáxima de quinpirol (100 nM para células con hD2, 30 nM para células con hD3), antes de la exposición a la concentración más baja del antagonista putativo. Al final del siguiente intervalo de 30 min, se pulsaron de nuevo las células con quinpirol (en la presencia continuada del antagonista) antes de la exposición a la siguiente concentración más alta del antagonista putativo. En general, se usaron cinco concentraciones de antagonista en cada experimento. Se determinó el pico de la tasa de acidificación para cada concentración de agonista y se trazaron las curvas de concentración-respuesta usando Robofit

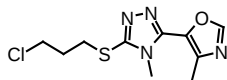
La presente invención se ilustra usando los siguientes ejemplos.

Preparación 1: 5-{5-[(3-Cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina



A 4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona (3,6 g) en etanol (60 ml) que contiene 1-bromo-3-cloropropano (2,0 ml), se añadió cuidadosamente con agitación hidruro de sodio (0,60 g, al 60 % en aceite mineral). Se calentó la mezcla a reflujo durante 45 min. Se evaporaron los compuestos volátiles a vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna (EtOAc – acetona, en gradiente). Se precipitó el material así obtenido en EtOAc caliente (20 ml) añadiendo éter de petróleo (40-60, 50 ml), se enfrió y se recogió por filtración para dar el compuesto del título como cristales incoloros (2,1 g).
NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,18 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,76 (t, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,30 (d, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,50 (t, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,37 (m, 2H).

Preparación 2: 3-{5-[(3-Cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol



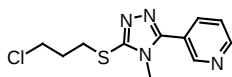
Se agitó 4-metil-1,3-oxazol-5-carboxilato de etilo (7,0 g) a 25 °C con una solución de hidróxido de sodio (8,0 g) en agua (70 ml) durante 2 h. Se enfrió la solución resultante en un baño de hielo y se añadió lentamente HCl concentrado acuoso con agitación vigorosa hasta que se hubo alcanzado el pH 2. Por filtración, lavado con un pequeño volumen de agua fría y secado se obtuvo un sólido blanco sucio (3,5 g).

Se dejó que este material (5,4 g) reaccionara en DMF (60 ml) con 4-metil-3-tiosemicarbazida (4,6 g), 1H-1,2,3-benzotriazol-1-ol (1,1 g), hidrocloreto de N-[2-(dimetilamino)etil]-N'-etilcarbodiimida (8,6 g), y trietilamina (6,2 ml) durante 14 h a 25 °C. Se evaporó el disolvente a vacío y se calentó el residuo con NaOH (8,5 g) en agua (150 ml) a 70 °C durante 3,5 h. Se enfrió la solución resultante en un baño de hielo y se añadió lentamente HCl concentrado acuoso (17,7 ml) con agitación vigorosa. Por filtración, lavado con un pequeño volumen de agua fría y secado se obtuvo un polvo amarillo (5,3 g).

A este material (4,8 g) en EtOH (60 ml) que contenía 1-bromo-3-cloropropano (3,7 ml), se añadió cuidadosamente hidruro de sodio (1,1 g, al 60 % en aceite mineral). Se calentó la mezcla a 60 °C durante 1,5 h. Se añadió ácido acético (0,15 ml), se evaporaron los compuestos volátiles a vacío y se sometió el residuo a cromatografía en columna (EtOAc – acetona, en gradiente). El material así obtenido se trituró con ciclohexano para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (6,1 g).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,90 (s, 1H), 3,70 (s, 5H), 3,40 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,30 (m, 2H).

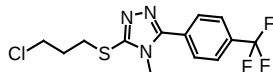
Preparación 3: 3-{5-[(3-Cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}piridina



A 4-metil-5-(3-piridinil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-iona (0,4 g, preparación descrita en el documento WO 02/40471) en etanol (6 ml), se añadió cuidadosamente con agitación etanolato de sodio (0,85 ml) seguido por 1-bromo-3-cloropropano (0,31 ml). Se calentó la mezcla a 90 °C durante 1 h. Se añadió ácido acético a temperatura ambiente hasta pH = 4. Después de la eliminación del disolvente a vacío, el residuo se sometió a reparto entre NaHCO₃ acuoso (saturado) y DCM. Se recogió la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las

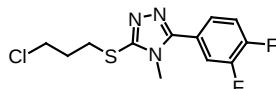
capas de DCM reunidas se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc – acetona, en gradiente) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,360 g).
NMR (^1H , CDCl_3): δ 8,9 (bs, 1H), 8,8 (bs, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,5 (m, 1H), 3,7 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 2,25 (m, 2H).

5 Preparación 4: 3-[(3-Cloropropil)tio]-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol



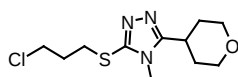
10 A 4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (0,4 g, preparación descrita en el documento WO 02/40471) en etanol (6 ml), se añadió cuidadosamente con agitación etanolato de sodio (0,63 ml) seguido por 1-bromo-3-cloropropano (0,23 ml). Se calentó la mezcla a 90 °C durante 1 h. Se añadió ácido acético a temperatura ambiente hasta pH = 4. Después de eliminación del disolvente a vacío, se sometió el residuo a reparto entre NaHCO_3 acuoso (saturado) y DCM. Se recogió la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas de DCM reunidas se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc – acetona, en gradiente) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,394 g).
NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,75 (s, 4H), 3,7 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 2,3 (m, 2H).

15 Preparación 5: 3-[(3-Cloropropil)tio]-5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol



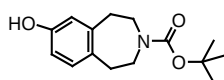
20 A 5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (0,4 g, preparación descrita en el documento WO 02/40471) en etanol (6 ml), se añadió cuidadosamente con agitación etanolato de sodio (0,72 ml) seguido por 1-bromo-3-cloropropano (0,26 ml). Se calentó la mezcla a 90 °C durante 1 h. Se añadió ácido acético a temperatura ambiente hasta pH = 4. Después de la eliminación del disolvente a vacío, se sometió el residuo a reparto entre NaHCO_3 acuoso (saturado) y DCM. Se recogió la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas de DCM reunidas se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc – acetona, en gradiente) para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (0,36 g).
NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,45 (m, 1H), 7,35 – 7,2 (mm, 2H), 3,7 (t, 2H), 3,6 (s, 3H), 3,4 (t, 2H), 2,3 (m, 2H).

25 Preparación 6: 3-[(3-Cloropropil)tio]-4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol



30 A 4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (0,4 g, preparado análogamente al método descrito en la Preparación 2) en etanol (6 ml), se añadió cuidadosamente con agitación etanolato de sodio (0,83 ml) seguido por 1-bromo-3-cloropropano (0,30 ml). Se calentó la mezcla a 90 °C durante 1 h. Se añadió ácido acético a temperatura ambiente hasta pH = 4. Después de la eliminación del disolvente a presión reducida se sometió el residuo a reparto entre NaHCO_3 acuoso (saturado) y DCM. Se recogió la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas de DCM reunidas se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc – acetona, en gradiente). Por trituración (éter dietílico) del sólido obtenido, se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (0,173 g).
35 NMR (^1H , CDCl_3): δ 4,05 (d, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,5 (t, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,45 (t, 2H), 2,9 (m, 1H), 2,25 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 1,8 (d, 2H).

Preparación 7: 7-Hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

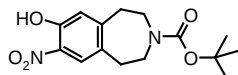


40 La 7-metoxi-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (10 g, preparación descrita en el documento WO 02/40471) en ácido bromhídrico acuoso al 48 % (350 ml), se dejó en agitación a 100 °C durante 4 h. Se dejó enfriar la mezcla a 20 °C y después se evaporó a sequedad, dando el compuesto hidroxilado crudo como un sólido pardo (14,5 g). Este sólido se disolvió en tetrahidrofurano (100 ml) y agua (70 ml) y se añadió gota a gota trietilamina (8 g), seguido de una solución de dicarbonato de di-*terc*-butilo (14 g) en tetrahidrofurano (20 ml). Se dejó en agitación la mezcla resultante a 20 °C durante 16 h y después se sometió a reparto entre acetato de etilo (200 ml) y agua (200 ml). La
45 capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (100 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a

sequedad. El aceite resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 10-30 % en hexano, obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (8 g).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 6,96 (1H, d), 6,50-6,62 (2H, m), 4,95 (1H, s), 3,40-3,60 (4H, m), 2,75-2,87 (4H, m), 1,48 (9H, s).
MS (m/z): 164 $[\text{MH-Boc}]^+$.

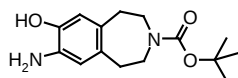
5 Preparación 8: 7-Hidroxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se añadió ácido nítrico (al 70 %, 3,44 ml) gota a gota durante 40 min con agitación vigorosa a 7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepina-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Presentación 7, 14,2 g) en DCM con enfriamiento en un baño de hielo. Después de 5 min adicionales se añadieron gel de sílice (15 g) y polvo de bicarbonato de sodio (5 g) y se continuó agitando durante 1,5 h. Se filtró la mezcla a través de una capa (1 cm) de gel de sílice y los sólidos se lavaron con EtOAc. La solución resultante se concentró y se sometió a cromatografía en columna para obtener el compuesto del título como un sólido amarillo (8,54 g).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 10,48 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 3,53 (m, 4H), 2,86 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

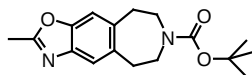
Preparación 9: 7-Amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



El 7-hidroxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 8, 8,2 g) se hidrogenó durante 4 h a presión atmosférica y 25 $^{\circ}\text{C}$ en presencia de Pd al 10 %/C (1,4 g) en EtOH (200 ml). Se separó el catalizador por filtración y se evaporaron los compuestos volátiles para obtener el compuesto del título como un sólido gris (7,4 g).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 6,5 (m, 2H), 2,6-3,6 (br m, 11H), 1,45 (s, 9H).

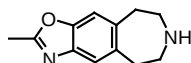
Preparación 10: 2-Metil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se calentaron 7-amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 9, 1,7 g) y ortoacetato de trimetilo (1,2 ml) en presencia de *para*-toluenosulfonato de piridinio (0,16 g) en DMF seca (20 ml) durante 90 min a 70 $^{\circ}\text{C}$ seguido por 2 h a 105 $^{\circ}\text{C}$. Se evaporaron los compuestos volátiles a vacío para dar el compuesto del título que se utilizó sin purificación adicional.

MS (m/z): 303 $[\text{MH}]^+$.

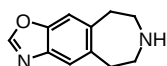
Preparación 11: 2-Metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El 2-metil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (producto de la Preparación 10) se expuso a ácido trifluoroacético (5 ml) en DCM (5 ml) durante 90 min a 25 $^{\circ}\text{C}$. Después de la eliminación de los compuestos volátiles a vacío el residuo se sometió a reparto entre Na_2CO_3 acuoso (2 M) y DCM. Se recogió la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas de DCM reunidas se concentraron para dar el compuesto del título (0,84 g) como un sólido blanco sucio.

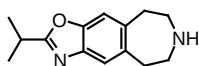
NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,38 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 3,05 (m, 8H), 2,65 (s, 3H), NH no observado.

Preparación 12: 6,7,8,9-Tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



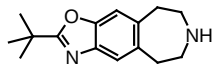
El 7-amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo se trató análogamente a la Preparación 10 pero usando ortoformiato de trimetilo. Se trató el producto análogamente a la Preparación 11 para dar el compuesto del título como un sólido amarillo pálido (usado sin caracterización adicional).

Preparación 13: 2-(1-Metiletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Procedimiento general 2 a partir de 7-amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 9) y cloruro de isobutirilo.

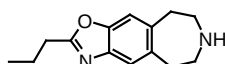
Preparación 14: 2-(1,1-Dimetiletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Procedimiento general 2 a partir de 7-amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 9) y cloruro de pivaloilo.

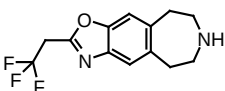
MS (m/z): 245 $[MH]^+$.

Preparación 15: 2-Propil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



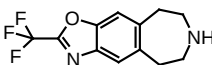
El compuesto del título se preparó como se describe en el Procedimiento general 2 a partir de 7-amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y cloruro de butirilo.

Preparación 16: 2-(2,2,2-Trifluoroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó como se describe en el Procedimiento general 2 a partir de 7-amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y cloruro de 3,3,3-trifluoropropanoilo. El último reactante se había obtenido en solución de clorobenceno a partir de la reacción del ácido 3,3,3-trifluoropropanoico con cloruro de oxalilo (1 equivalente) en presencia de una cantidad catalítica de DMF.

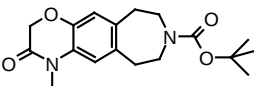
Preparación 17: 2-(Trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



Se trató 7-amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 9, 1,1 g) con ácido trifluoroacético (2 ml) en DCM (2 ml). Después de 1 h se evaporaron los compuestos volátiles para dar un sólido de color púrpura pálido (1,5 g). Se dejó que este material (0,36 g) reaccionara con anhídrido trifluoroacético (0,31 ml) en ácido trifluoroacético (1,5 ml) durante 90 min a 80 °C. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida. Se añadió clorobenceno (2 ml) y se calentó la mezcla a reflujo durante 6 h. Se obtuvo el compuesto del título (73 mg) después de evaporación de los compuestos volátiles y cromatografía en columna.

NMR (1H , $CDCl_3$): δ 7,55 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 2,95-3,10 (m, 8H), NH no observado. MS (m/z): 257 $[MH]^+$.

Preparación 18: 4-Metil-3-oxo-3,4,6,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepin-8(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



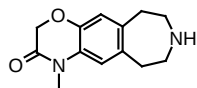
Se dejó que el 7-amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 9, 0,50 g) reaccionara con cloruro de cloroacetilo (0,16 ml) en DCM (10 ml) en presencia de $NaHCO_3$ (0,27 g) y cloruro de benciltriethylamonio (87 mg) durante 90 min a 0 °C seguido por reflujo durante 2 h (véase *Synthesis* **1984**, 851). Se evaporaron los compuestos volátiles, se añadieron MeOH (5 ml) y NaOH acuoso (1 M, 5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 18 h. Se añadió $NaHCO_3$ acuoso, se concentró la mezcla resultante a la mitad de su volumen a presión reducida y se extrajo con acetato de etilo:DCM 3:1. La capa orgánica se secó ($MgSO_4$) y se filtró. Los compuestos volátiles se evaporaron y el residuo se trituró con acetato de etilo:éter de petróleo (40-60) 1:9 para obtener un sólido incoloro (0,47 g). A este material (0,16 g) en DMF (2 ml) a 0 °C se añadieron yoduro de metilo (0,036 ml) y NaH (al 60 % en aceite mineral, 29 mg). Se agitó la mezcla vigorosamente a 25 °C durante 4 h. Se

añadió agua (10 ml), y la mezcla enfriada se filtró, se lavó con agua y el residuo se secó para dar el compuesto del título como un polvo pardo (0,16 g).

NMR (^1H , CDCl_3): δ 6,73 (s) y 6,70 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,50 (bs, 4H), 3,30 (s, 3H), 2,75-2,90 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

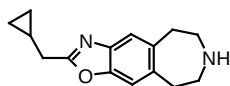
MS (m/z): 277 [$\text{MH} - \text{C}_4\text{H}_8$] $^+$.

5 Preparación 19: 4-Metil-4,6,7,8,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[2,3-*h*][3]benzazepin-3(2*H*)-ona



10 El 4-metil-3-oxo-3,4,6,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[2,3-*h*][3]benzazepin-8(2*H*)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,16 g) se trató con TFA (2 ml) en DCM (4 ml) durante 3 h a 25 °C. Después de eliminación de los compuestos volátiles a presión reducida, se sometió el residuo a reparto entre NaHCO_3 acuoso y DCM. Se recogió la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas de DCM reunidas se secaron (Na_2CO_3), se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título como un sólido incoloro que se usó sin análisis adicional (0,11 g).

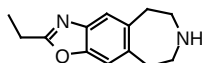
Preparación 20: 2-(Ciclopropilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina



15 Se preparó el compuesto del título análogamente al Procedimiento general 2 usando cloruro de ciclopropil-acetilo (obtenido *in situ* a partir de ácido ciclopropil-acético, cloruro de oxalilo (1,8 mmol, 1 equivalente) y DMF catalítica en clorobenceno a temperatura ambiente durante 1 h) como un líquido amarillo (0,66 mmol).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 7,4 (m, 2H), 3,3-3,1 (m, 8H), 2,75 (d, 2H), 1,20-1,05 (m, 1H), 0,5 (m, 2H), 0,25 (m, 2H). MS (m/z): 243 [MH] $^+$.

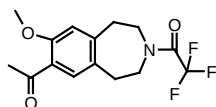
Preparación 21: 2-Etil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina



20 El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 2 a partir de cloruro de propionilo (7,9 mmol) para dar el compuesto del título (4,9 mmol) obtenido como un líquido amarillo.

NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,40 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,1 (m, 8H), 3,95 (q, 2H), 2,35 (s, 1H), 1,45 (t, 3H). MS (m/z): 217 [MH] $^+$.

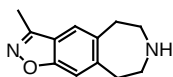
25 Preparación 22: 1-[8-Hidroxi-3-(trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il]etanona



30 A una solución de 7-(metiloxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3*H*-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (15 mmol, preparación descrita en el documento WO 02/40471) en DCM (30 ml), se añadió TFA (10 equivalentes) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 4 h. Se separó el disolvente a vacío, se disolvió el residuo en DCM (30 ml) y se añadieron Et_3N (2 equivalentes) y anhídrido trifluoroacético (1,3 equivalentes) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo la mezcla con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas reunidas se concentraron y el residuo disuelto en dicloroetano (10 ml) se añadió a 0 °C a una suspensión previamente preparada de AlCl_3 (2 equivalentes) y cloruro de acetilo (1,04 equivalentes) en dicloroetano (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 35 16 h, se sofocó con HCl (1 M) y se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las capas orgánicas reunidas se concentraron y el residuo se disolvió en DCM (30 ml) y se añadió BCl_3 (22,5 mmol, 1 M en DCM) a -78 °C. Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió HCl acuoso (1 M, 20 ml) y se extrajo la mezcla dos veces con DCM. Las capas orgánicas reunidas se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (9,7 mmol) como un aceite amarillo.

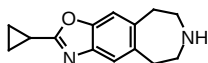
40 NMR (^1H , CDCl_3): δ 12,2 (s, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 6,8 (d, 1 H), 3,65-3,80 (m, 4H), 2,95 (m, 4H), 2,65 (s, 3H). EM (m/z): 302 [MH].

Preparación 23: 3-Metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-isoxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina



A una solución de 1-[8-hidroxi-3-(trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]etanona (7,4 mmol) en piridina (15 ml), se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (8,9 mmol) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla de reacción durante 4 h. Se separó el disolvente a presión reducida, se sometió el residuo a reparto entre Na₂CO₃ acuoso al 10 % y EtOAc. Se recogió la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas reunidas se concentraron y el material resultante se disolvió en THF (5 ml) y se añadió Ph₃P (15 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 10 min mientras se añadía lentamente DEAD (15 mmol, al 40 % en tolueno). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 15 min y después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua (0,4 ml). Se separó el disolvente a vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna para obtener 3-metil-7-(trifluoroacetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-isoxazolo[4,5-h][3]benzazepina (NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,4-7,3 (m, 2H), 3,85-3,65 (m, 4H), 3,15-3,05 (m, 4H), 2,55 (s, 3H). MS (m/z): 299 [MH]⁺). El tratamiento con K₂CO₃ (4 equivalentes) en MeOH:H₂O (1:1) dio el compuesto esperado (1,3 mmol) como un aceite amarillo pálido, que se usó sin caracterización adicional.

Preparación 24: Hidrocloreto de 2-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina

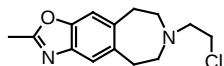


H⁺Cl⁻

El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 2 a partir de 7-amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 9, 2,16 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (2,4 mmol) para dar el compuesto del título (1,75 mmol) como un sólido blanco.

NMR (¹H, DMSO-D₆): δ 9,09 (bs, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 3,78 (bs, 8H), 2,28 (m, 1H), 1,18 (m, 2H), 1,11 (m, 2H). MS (m/z): 229 [MH]⁺.

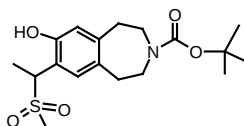
Preparación 25: 7-(2-Cloroetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



Una mezcla de 2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (1 mmol), cloroacetaldehído (2 mmol), NaBH(OAc)₃ (2 mmol) en DME seco (10 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se sometió la mezcla a reparto entre Na₂CO₃ acuoso (0,5 M) y DCM. Se recogió la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas de DCM reunidas se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna (EtOAc -acetona, en gradiente) para obtener el compuesto del título (36 % de rendimiento).

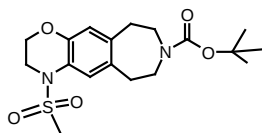
NMR (¹H, CDCl₃): δ 7,40 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 3,75 (t, 2H), 3,10 (m, 4H), 2,94 (t, 2H), 2,76 (m, 4H), 2,65 (s, 3H). MS (m/z): 265 [MH]⁺.

Preparación 26: 7-Hidroxi-8-[(metilsulfonil)amino]-1, 2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



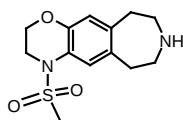
Se añadieron piridina (0,17 ml), cloruro de metanosulfonilo (0,16 ml) y dimetilaminopiridina (cantidad catalítica) a 0 °C a una solución en DCM (10 ml) de 7-amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,5 g). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se sometió a reparto entre NaHCO₃ acuoso y DCM. Se concentró la capa orgánica y se sometió a cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,53 g) como un aceite amarillo. MS (m/z): 357 [MH]⁺.

Preparación 27: 4-(Metilsulfonil)-3,4,6,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepin-8(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



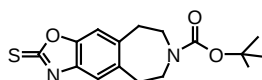
- 5 Se calentaron 7-hidroxi-8-[(metilsulfonyl)amino]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,55 g) y 1,2-dibromoetano (0,23 ml) en presencia de carbonato de potasio (0,4 g), en acetona/agua (1/1, 8 ml) durante 6 h a reflujo. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se sometió a reparto entre NaHCO_3 acuoso y DCM. Se recogió la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas reunidas se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (0,75 mmol) como un sólido blanco ligeramente higroscópico. MS (m/z): 383 [MH]⁺.

Preparación 28: 4-(Metilsulfonyl)-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepina



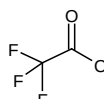
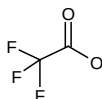
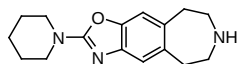
- 10 El compuesto del título (30 mg) se preparó análogamente a la Preparación 11 a partir de 4-(metilsulfonyl)-3,4,6,7,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepin-8(2H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (55 mg). MS (m/z): 283 [MH]⁺.

Preparación 29: 2-Tioxo-2,3,5,6,8,9-hexahidro-7H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



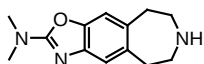
- 15 Se suspendieron 7-amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,6 mmol) y [(etiloxi)carbonotioil]sulfuro de potasio (3,96 mmol) en piridina (6 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 70 °C durante 3 h. Se separó el disolvente a presión reducida obteniéndose un producto crudo que después de disolución en acetato de etilo, lavado con agua y evaporación de la fase orgánica a presión reducida dio el compuesto del título como un sólido amarillo (2,5 mmol, 69 % de rendimiento).
- 20 NMR (¹H, DMSO-D₆): δ 7,05 (s, 1H), 6,9 (s, 1H), 3,4 (bs, 4H), 2,8 (bs, 4H), 1,35 (s, 9H).

Preparación 30: bis(Trifluoroacetato) de 2-(1-piperidinil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina

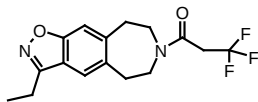


- 25 Se disolvieron en tolueno (1 ml), 2-tioxo-2,3,5,6,8,9-hexahidro-7H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,134 mmol) y piperidina (0,27 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C durante 2 h, se separó el disolvente a presión reducida, después se añadieron tolueno (1 ml) y piperidina (0,27 mmol) adicionales y se calentó la reacción a 100 °C durante 3 h. Se separó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se disolvió en DCM (2 ml), se añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y se agitó la reacción durante 2 h. Se separaron los compuestos volátiles a presión reducida para dar el compuesto del título que se usó sin purificación adicional.
- 30 MS (m/z): 271 [MH]⁺.

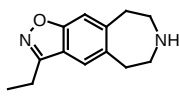
Preparación 31: N,N-Dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-2-amina



- 35 El compuesto del título se preparó como se describe en la Preparación 30 empezando a partir de 2-tioxo-2,3,5,6,8,9-hexahidro-7H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,7 mmol) y dimetil-amina (2 M/THF, 13,7 mmol) en un vial sellado calentando a 70 °C durante 4 h. Se obtuvo el compuesto del título como una base libre después de tratamiento con DCM/ NaHCO_3 (0,2 mmol) y se usó sin purificación adicional.
- MS (m/z): 232 [MH]⁺.

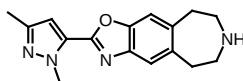
Preparación 32: 3-Etil-7-(trifluoroacetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-isoxazolo[4,5-h][3]benzazepina

El 7-(metiloxi)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (15 mmol) se convirtió en 7-(metiloxi)-3-(trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina como se describe en las etapas iniciales de la Preparación 23. Este material (14 mmol) disuelto en dicloroetano (10 mL) se añadió a 0 °C a una suspensión previamente preparada de AlCl_3 (4 equivalentes) y cloruro de propionilo (1,3 equivalentes) en dicloroetano (20 mL). La mezcla de reacción se agitó en un baño de hielo de descongelación. Después de 4 h había alcanzado 12 °C cuando se añadió cuidadosamente HCl acuoso (2 M, 40 mL) durante 20 min. Se añadió éter dietílico, se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre MgSO_4 . Los compuestos volátiles se evaporaron y el residuo se trituró con éter dietílico: ciclohexano 1:1 y después con éter dietílico para dar un polvo incoloro (1-[8-hidroxi-3-(trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-il]-1-propanona, 1,2 g). A una solución de este material (0,43 g) en piridina (2 mL) se añadió hidrocloreto de hidroxilamina (0,10 g) a temperatura ambiente y se mantuvo la mezcla de reacción durante 16 h. Se añadió hidrocloreto de hidroxilamina adicional (0,03 g). Después de 5 h se separó el disolvente a vacío, se trató el residuo con agua (2 mL) y metanol (4 mL) con agitación hasta que empezó a formarse un sólido. Se añadió agua adicional (6 mL). Se recogió el sólido resultante por filtración, se lavó (agua) y se secó para dar un polvo blanco (0,39 g). Este material (0,10 g) se disolvió en THF (1 mL) y se añadió Ph_3P (0,13 g). Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C a la vez que se añadía azodicarboxilato de diisopropilo (94 μL) durante 1 min, dando como resultado una solución anaranjada. Se agitó la mezcla de reacción a 50 °C durante 15 min, después se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió agua (4 μL). Se separó el disolvente a vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna para obtener el compuesto del título (21 mg, sólido/película incoloro) de pureza aceptable para una conversión posterior
NMR (^1H , CDCl_3): δ 7,4-7,3 (m, 2H), 3,85-3,65 (m, 4H), 3,1 (bs, 4H), 2,9-3,05 (m, 2H), 1,4-1,5 (m, 3H).

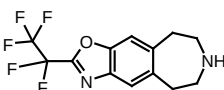
Preparación 33: 3-Etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-isoxazolo[4,5-j][3]benzazepina

14

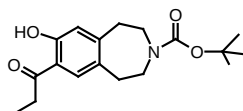
El tratamiento de la 3-etil-7-(trifluoroacetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-isoxazolo[4,5-h][3]benzazepina (21 mg) con Na_2CO_3 (1 mL, 1 M en agua) en MeOH (2 mL) a reflujo durante 3 h, seguido por reparto entre agua y diclorometano y evaporación de los compuestos volátiles a partir de la fase orgánica, dió el compuesto del título como un aceite amarillo que se solidifica con rendimiento cuantitativo. El material se usó tal cual sin caracterización adicional.

Preparación 34: 2-(1,3-Dimetil-1H-pirazol-5-il)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina

El compuesto del título se preparó como se describe en el Procedimiento general 2 a partir de 7-amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo y cloruro de 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carbonilo. El último reactante había sido obtenido en solución de diclorometano a partir de la reacción del ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-5-carboxílico (1,3 equivalentes) en presencia de una cantidad catalítica de dimetilformamida, seguido por evaporación de los compuestos volátiles después de 1,5 h a 25 °C.
MS (m/z): 283 [MH] $^+$.

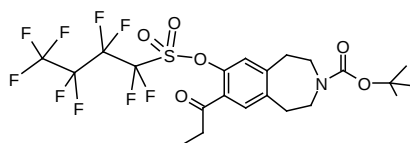
Preparación 35: 2-(Pentafluoroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina

El 7-amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,48 g) se trató con anhídrido de pentafluoropropionilo (1,2 equivalentes) y piridina (1,2 equivalentes) en clorobenceno a reflujo durante 5 h. Después de este tiempo se añadió H_2SO_4 concentrado (1 gota) y se continuó calentando. Después de 1 h se añadió ácido polifosfórico (aproximadamente 0,5 g) y se continuó calentando durante 30 min cuando el análisis por espectroscopía de masas indicó que la ciclocondensación era completa. Se evaporaron los compuestos volátiles, se añadió cuidadosamente Na_2CO_3 acuoso y se extrajo la mezcla con diclorometano. El compuesto del título (0,34 g) se obtuvo como un sólido incoloro después de evaporación de los compuestos volátiles y de cromatografía en columna.

Preparación 36: 7-Hidroxi-8-propanoil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

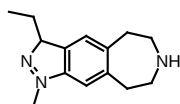
La 1-[8-hidroxi-3-(thfluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-3-benzazepin-7-il]-1-propanona (17 mmol, véase la etapa inicial de la Preparación 32) se calentó brevemente con Na₂CO₃ (20 mmol) en agua (20 mL) y metanol (20 mL) a 70 °C y después se mantuvo con agitación en el baño de aceite de enfriamiento lento durante 16 h. Se evaporaron los compuestos volátiles y al resto se añadieron agua (10 mL), tetrahidrofurano (30 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (2,3 g). Se agitó la mezcla durante 24 h, se filtró y los sólidos se lavaron con EtOAc. Las soluciones resultantes se sometieron a reparto entre agua y EtOAc adicional, se lavó la capa orgánica (salmuera), se evaporaron los compuestos volátiles a presión reducida y el residuo se trituró con ciclohexano (15 mL) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo (2,4 g).

NMR (¹H, CDCl₃): δ 12,22 (s, 1 H), 7,45 (s, 1H), 6,72 (s, 1 H), 3,45-3,6 (m, 4H), 2,97 (q, 2H), 2,8-2,9 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 1,21 (t, 3H).

Preparación 37: 7-[(Nonafluorobutil)sulfonil]oxi}-8-propanoil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

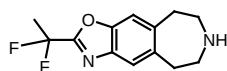
A 7-hidroxi-8-propanoil-1,2,4,5-tetrahidro-3/-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (6,9 mmol) y fluoruro de nonaflilo (1,9 mL) en dimetilformamida (15 mL) y tolueno (5 mL), se añadió NaH (1,5 equivalentes) con agitación vigorosa y enfriando en un baño de hielo. Después de 10 min se dejó que la mezcla se calentara a 25 °C. Las siguientes etapas se realizaron secuencialmente con el fin de llegar al consumo completo del material de partida: Adición de *N,N*-dimetil-4-piridinamina (0,04 g), calentamiento a 100 °C, adición de fluoruro de nonaflilo (1,9 mL) y etil[bis(1-metiletil)]amina (3,6 mL) con calentamiento a 70 °C durante 4 h seguido por 3 días a 25 °C. La mezcla resultante se sometió a reparto entre NaHCO₃ acuoso y diclorometano, la capa acuosa se extrajo con EtOAc, los compuestos volátiles de las capas orgánicas reunidas se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar 1,5 g de un aceite amarillo viscoso.

MS (m/z): 546 [M-C₄H₈+H]⁺, 624 [MNa]⁺.

Preparación 38: 3-Etil-1-metil-1,5,6,7,8, 9-hexahidroazepino[4,5-f]indazol

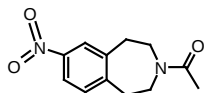
Se dejó que el 7-[(nonafluorobutil)sulfonil]oxi}-8-propanoil-1,2,4,5-tetrahidro-3/7-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,30 g) reaccionara con metil-hidrazina (85 µL) en piridina (1 mL) en presencia de *para*-toluenosulfonato de piridinio (0,2 equivalentes) durante 4 días. Se sometió la mezcla a reparto entre Na₂CO₃ acuoso (0,5 M) y diclorometano. Se aplicó esta mezcla a un cartucho de Isolute HM-N, eluyendo con diclorometano. Se evaporaron los compuestos volátiles y se añadió el residuo en dioxano (2 mL), mediante sonicación a 40 °C durante 40 min, a una mezcla preformada de acetato de paladio (13 mg), 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (53 mg) y Cs₂CO₃ (0,26 g) en dioxano (3 mL). La mezcla negra resultante se calentó a 100 °C durante 5 h, se sometió a reparto entre agua y EtOAc, se lavó la capa orgánica (salmuera), se evaporaron los compuestos volátiles y el residuo se sometió a cromatografía en columna para dar 48 mg de un aceite amarillo enriquecido en el material deseado según la MS. Se disolvió este material en diclorometano (3 mL) y ácido trifluoroacético (1 mL). Después de 16 h se separó el disolvente a vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna para dar el compuesto del título (10 mg) como una película de color amarillo pálido.

MS (m/z): 230 [MH]⁺.

Preparación 39: 2-(1,1-Difluoroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina

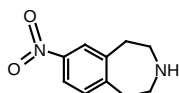
Se dejó que el ácido 2,2-difluoropropiónico (0,28 g) reaccionara en clorobenceno (4,7 mL) que contenía 3 gotas de dimetilformamida con cloruro de oxalilo (0,22 g) durante 1,5 h a 25 °C, dando como resultado una solución aproximadamente 0,5 M. Se añadieron 1,6 mL de esta solución a 7-amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,17 g) que contenía piridina (0,13 mL) y se calentó a reflujo durante 5 h. Se añadió ácido polifosfórico (aproximadamente 0,4 g) y se continuó calentando a 110 °C durante 40 min. Los compuestos volátiles se evaporaron, y al residuo se añadieron cuidadosamente, con enfriamiento en un baño de hielo, agua y Na₂CO₃ (hasta pH 8-9) y la mezcla se extrajo 3 veces con diclorometano. Se obtuvo el compuesto del título (0,080 g) como un sólido incoloro después de la evaporación de los compuestos volátiles a partir de los extractos orgánicos reunidos y se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 Preparación 40: 3-Acetil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



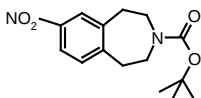
A una solución enfriada de HNO₃ (70 %) a 10 °C, se añadió en porciones durante 20 min 3-acetil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (6,8 g, preparación descrita en el documento WO 02/40471). Después de la adición se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante otras 4 h. Se vertió la mezcla sobre hielo y se ajustó el pH a 11 usando NaOH (cono) y después se extrajo con DCM. Se recogió la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas de DCM reunidas se concentraron para obtener el compuesto deseado (7,74 g), que se usó en conversiones posteriores sin ninguna purificación. NMR (¹H, CDCl₃): δ 8,00 (s, 1 H), 7,25 (dd, 2H), 3,75 (m, 2 H), 3,60 (m, 2H), 3,05 (2t, 4H), 2,15 (s, 3H). MS (m/z): 235 [MH]⁺.

20 Preparación 41: 7-Nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina



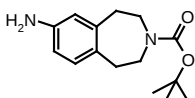
Una solución de 3-acetil-7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (2,9 g) en HCl (cono) (200 ml) se mantuvo a reflujo durante 48 h. Se enfrió la mezcla a 0 °C y se neutralizó con NaOH (cono) y después se extrajo con DCM. Se recogió la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas de DCM reunidas se concentraron para obtener el compuesto deseado (2,33 g). MS (m/z): 193 [MH]⁺.

Preparación 42: 7-Nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



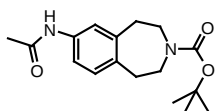
A una solución de 7-nitro-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepina (2,33 g) en DCM seco (120 ml), se añadieron TEA (4,2 ml 2,5 equivalentes), BOC₂O (6,1 g, 2,3 equivalentes), DMAP (296 mg, 0,2 equivalentes). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y después se evaporó el disolvente a vacío. El material así obtenido se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano) para dar el compuesto del título (3,25 g). MS (m/z): 237 [M-56]⁺.

35 Preparación 43: 7-Amino-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



El 7-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (3,25 g) se hidrogenó durante 3 h a presión atmosférica a 25 °C en presencia de Pd al 10 % /C (0,32 g) en MeOH (130 ml). Se separó el catalizador por filtración, se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice (eluyendo con acetato de etilo al 40 % en hexano) para dar el compuesto del título (2,55 g). MS (m/z): 207 [M-56]⁺.

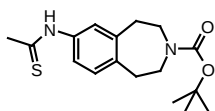
Preparación 44: 7-(Acetilamino)-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



5 El 7-amino-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (995 mg) se agitó en DCM seco (10 ml) y se trató con TEA (0,634 ml) y cloruro de acetilo (0,275 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Entonces se sometió la mezcla a reparto entre NaHCO₃ acuoso saturado y DCM. Se recogió la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas de DCM reunidas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano, obteniéndose el compuesto del título (818 mg).

MS (m/z): 305 [MH]⁺, 327 [M+Naf].

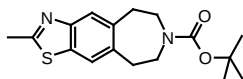
Preparación 45: 7-(Etanotioilamino)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



10 El 7-(acetilamino)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (818 mg) y el reactivo de Lawesson (1,1 g) se combinaron en tolueno (10 ml) y se mantuvieron a reflujo durante 1,5 h. Después de enfriar se trató la reacción con acetato de etilo/NaHCO₃ (solución saturada). Las capas orgánicas reunidas se concentraron y el residuo se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 40 % en hexano, obteniéndose el compuesto del título (411 mg).

MS (m/z): 321 [MH]⁺, 265 [M-56]⁺.

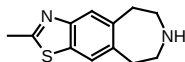
Preparación 46: 2-Metil-5,6,8,9-tetrahydro-7H-[1,3]tiazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



20 Se disolvió 7-(etanotioilamino)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (411 mg), en MeOH (12 ml), y NaOH 1 N (6,1 ml) y se añadió a ferricianuro de potasio [K₃Fe(CN)₆] (2,1 g), en H₂O (12 ml). Se calentó esta mezcla hasta 60 °C durante 1,5 h, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró, y el material obtenido de este modo se purificó por cromatografía rápida sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 % en hexano, obteniéndose una mezcla 2:1 del compuesto del título y su regioisómero (167 mg) que se usó posteriormente tal cual.

25 MS (m/z): 321 [MH]⁺, 265 [M-56]⁺.

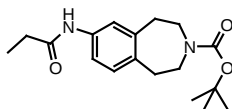
Preparación 47: 2-Metil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-h][3]benzazepina



30 Se disolvió 2-metil-6,7,9,10-tetrahydro-8H-[1,3]tiazolo[5,4-g][3]benzazepin-8-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (167 mg) en DCM (5 ml) y se añadió a TFA (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y después se concentró obteniéndose una mezcla 2:1 del compuesto del título y su regioisómero (139 mg) que se usó posteriormente tal cual.

MS (m/z): 219 [MH]⁺

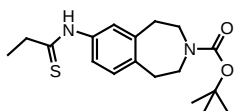
Preparación 48: 7-(Propanoilamino)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



35 Se preparó el compuesto del título análogamente al Procedimiento 44 a partir de 7-amino-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,5 g) con 1,26 g de rendimiento.

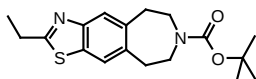
MS (m/z): 318 [MH]⁺, 341 [M+Na]⁺.

Preparación 49: 7-(Propanotioilamino)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se preparó el compuesto del título análogamente al Procedimiento 45 a partir de 7-(propanoilamino)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,26 mg) con 750 mg de rendimiento.
MS (m/z): 334 [MH]⁺, 278 [M-56]⁺.

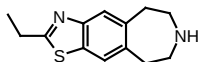
5 Preparación 50: 2-Etil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-[1,3]tiazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se preparó el compuesto del título análogamente al Procedimiento 46 a partir de 7-(propanoioilamino)-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (750mg) y se obtuvo como una mezcla 2:1 con su regioisómero con 653 mg de rendimiento, que fue usada posteriormente tal cual.
MS (m/z): 332 [MH]⁺, 276 [M-56]⁺.

10

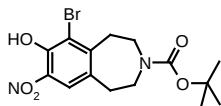
Preparación 51: 2-Etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-h][3]benzazepina



Se preparó el compuesto del título análogamente al Procedimiento 47 a partir de 2-etil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-[1,3]tiazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (653 mg) y se obtuvo como una mezcla 2:1 con su regioisómero con 422 mg de rendimiento, que fue usada posteriormente tal cual.
MS (m/z): 232 [MH]

15

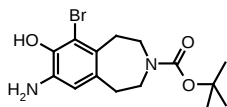
Preparación 52: 6-Bromo-7-hidroxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se realizó la bromación de 7-hidroxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (71 mg) con NBS (41 mg) en DCM (2,2 ml) y SiO₂ (426 mg) a -15 °C bajo nitrógeno. Después de 15 minutos se separó el SiO₂ por filtración y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el crudo sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/9) obteniéndose el compuesto del título como un sólido amarillo (72 mg).
(¹H-NMR, CDCl₃): 11,27 (s, 1 H); 7,87 (s, 1 H); 3,59 (m, 4H); 3,31 (m, 2H); 2,97 (m, 2H); 1,45 (s, 9H). MS (m/z): 388 [MH]⁺.

20

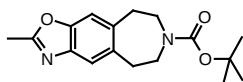
25 Preparación 53: 8-Amino-6-bromo-7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



El 6-bromo-7-hidroxi-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (200 mg) se redujo a 8-amino-6-bromo-7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo mediante hidrogenación (172,4 KPa), en MeOH (5 ml) a temperatura ambiente durante 45 min, usando Ni/Raney como catalizador. Se separó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el crudo sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo, 1/1) obteniéndose el compuesto del título (160 mg).
(¹H-NMR, CDCl₃): 6,48 (s, 1 H); 3,52 (m, 4H); 3,04 (m, 2H); 2,79 (m, 2H); 1,93 (s a, 3H); 1,45 (s, 9H). MS (m/z): 358 [MH]⁺.

30

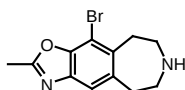
35 Preparación 54: 10-Bromo-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se trató el 8-amino-6-bromo-7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,604 g) con ortoacetato de trimetilo (0,856 ml) y p-toluenosulfonato de piridinio (112 mg) en DMF seca (23 ml) a 60 °C durante 1,5 horas. Los compuestos volátiles se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo: 1/6) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (1,553 g, 90 % de rendimiento).

(¹H-NMR, MeOD): 7,36 (s, 1 H); 3,58 (dd, 4H); 3,25 (dd, 2H); 3,07 (dd, 2H); 2,62 (s, 3H); 1,32 (s br, 9H). MS (m/z): 382 [MH]⁺.

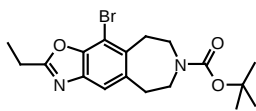
Preparación 55: 10-Bromo-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



A una solución en agitación de 10-bromo-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (71 mg) en DCM (2,1 ml) se añadió gota a gota TFA (0,9 ml). Después de 30 min, se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con K₂CO₃ al 5 %. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el compuesto del título (52 mg).

MS (m/z): 282 [MH]⁺.

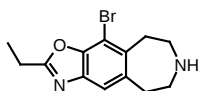
Preparación 56: 10-Bromo-2-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Se preparó el compuesto del título análogamente al Procedimiento 54 a partir de 8-amino-6-bromo-7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,4 g) y se obtuvo como un aceite incoloro (1,532 mg, 98 % de rendimiento).

(¹H-NMR, MeOD): 7,38 (s, 1 H); 3,58 (dd, 4H); 3,26 (dd, 2H); 3,08 (dd, 2H); 2,97 (q, 2H); 1,41 (t, 3H); 1,32 (s br, 9H). MS (m/z): 396 [MH]⁺.

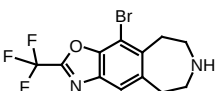
Preparación 57: 10-Bromo-2-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



Se preparó el compuesto del título análogamente al Procedimiento 55 a partir de 10-bromo-2-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (600 mg) con 447 mg de rendimiento.

MS (m/z): 296 [MH]⁺.

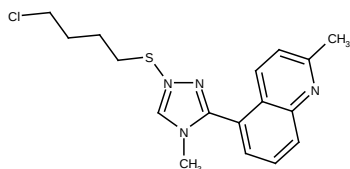
Preparación 58: 10-Bromo-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



Se hizo reaccionar 8-amino-6-bromo-7-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,6 g) con anhídrido trifluoroacético (0,775 ml) y piridina (0,542 ml) en DCM (32 ml) a 0 °C durante 20 minutos. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en Et₂O y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar la correspondiente trifluoroacetamida (2,005 g). Este intermedio se trató sin ninguna purificación con PPA (6 g) a 120 °C durante 30 min, se alcalinizó la mezcla con NaHCO₃ al 5 % y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (DCM/MeOH/NH₄OH concentrado, 100/4/0,4) obteniéndose el compuesto del título como un sólido gris (1,093 g, 72 % de rendimiento).

(¹H-NMR, MeOD): 7,61 (s, 1 H); 3,37 (m, 2H); 3,16 (m, 2H); 2,98-2,88 (m, 4H). MS (m/z): 336 [MH]⁺.

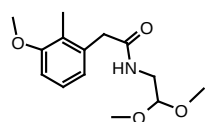
Preparación 59: 5-{5-[(4-Clorobutil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina



Se hizo reaccionar la 4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-ona (400 mg) con 1-bromo-4-cloro-butano (0,233 ml) y NaH (60 %, 69 mg) en EtOH absoluto (6,5 ml) a reflujo durante 45 min. Se añadió acetato de etilo, se separaron por filtración las sales insolubles y se evaporó el disolvente a presión reducida. Se purificó el crudo sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo a acetato de etilo/acetona, 1/1) obteniéndose el compuesto

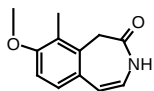
deseado como un sólido amarillo pálido (430 mg, 79 % de rendimiento). (¹H-NMR, CDCl₃): 8,32-8,16 (m, 2H); 7,81 (dd, 1H); 7,58 (dd, 1H); 7,35 (d, 1H); 3,62 (t, 2H); 3,42 (s, 3H); 3,41 (t, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,12-1,94 (m, 4H). MS (m/z): 347 [MH]⁺.

Preparación 60: N-(2,2-Dimetoxi-etil)-2-(3-metoxi-2-metil-fenil)-acetamida



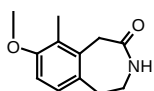
A una solución en agitación de ácido (3-metoxi-2-metil-fenil)-acético (18,2 g, Tetrahedron Letters, 1980, Vol.21, 3309-3312) en DCM (500 ml) y DMF (5 ml) a temperatura ambiente, se añadió dicloruro de oxalilo (19,7 ml) gota a gota. Después de 3 horas se evaporaron los compuestos volátiles a presión reducida, se disolvió el residuo en DCM (100 ml) y se añadió gota a gota a una solución en agitación de 2,2-dimetoxi-etilamina (10,67 g, 1 equivalente) y trietilamina (16 ml, 1,1 equivalentes) en DCM (400 ml) a temperatura ambiente. Después de 24 horas se lavó la mezcla con agua, ácido acético al 10 %, NaHCO₃ saturado y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para obtener 25 g del producto deseado (92 % de rendimiento). MS (m/z): 268 [MH]⁺.

Preparación 61: 8-Metoxi-9-metil-1,3-dihidro-benzo[d]azepin-2-ona



Una solución de N-(2,2-dimetoxi-etil)-2-(3-metoxi-2-metil-fenil)-acetamida (23 g) en una mezcla de ácido acético (40 ml) y HCl concentrado (40 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadió hielo con agitación vigorosa y se filtró el precipitado obtenido (10,9 g, 62 % de rendimiento). MS (m/z): 204 [MH]⁺.

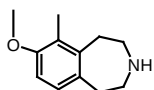
Preparación 62: 8-Metoxi-9-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona



Se redujo la 8-metoxi-9-metil-1,3-dihidro-benzo[d]azepin-2-ona (10,9 g) hasta 8-metoxi-9-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona mediante hidrogenación en AcOH (a temperatura ambiente, 275,8 KPa), usando Pd al 10 % /C (1,3 g) como catalizador. Se separó el catalizador por filtración y se evaporó el disolvente a presión reducida obteniéndose el producto deseado (11 g, rendimiento cuantitativo).

MS (m/z): 206 [MH]⁺.

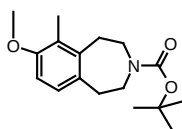
Preparación 63: 7-Metoxi-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1 H-benzo[d]azepina



A una mezcla en agitación de 8-metoxi-9-metil-1,3,4,5-tetrahidro-benzo[d]azepin-2-ona (4 g) en tolueno a 5 °C, en atmósfera de nitrógeno, se añadió dimetilsulfuro de borano (3 ml) gota a gota. Se mantuvo la mezcla a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se añadieron 40 ml de HCl al 10 % (40 ml) y se mantuvo la mezcla a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente se diluyó la mezcla con

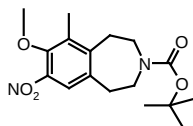
agua y se lavó con éter etílico. Se alcalinizó la fase acuosa con NaOH al 10 % y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró para obtener el compuesto deseado (1,3 g, 32 % de rendimiento). MS (m/z): 192 [MH]⁺.

Preparación 64: 7-Hidroxi-6-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



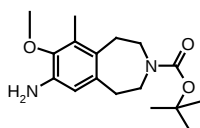
Se trató el hidrocloreto de 7-metoxi-6-metil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (8,6 g) con HBr al 48 % (100 ml) a 110 °C durante 4 horas; se evaporaron los compuestos volátiles a presión reducida obteniéndose el hidrobromuro de 7-hidroxi-6-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina crudo (10,2 g). Se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (11,2 g, 1,35 equivalentes) a una solución en agitación del hidrobromuro de 7-hidroxi-6-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepina crudo y trietilamina (12,7 ml, 2,4 equivalentes) en THF (200 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 horas se evaporó el disolvente y el residuo se disolvió en éter etílico y ácido cítrico al 5 %; se separó la fase orgánica, se lavó con NaCl saturado, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo: 2/8) obteniéndose el producto deseado (9,0 g, 86 % de rendimiento). (¹H-NMR, CDCl_3): 6,82 (d, 1H); 6,55 (d, 1H); 4,75 (s ancho, 1H); 3,54 (m, 4H); 2,92 (m, 2H); 2,83 (m, 2H); 2,21 (s, 3H); 1,45 (s, 9H). MS (m/z): 278 [MH]⁺.

Preparación 65: 7-Hidroxi-6-metil-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



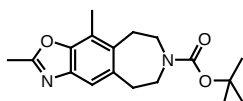
Se añadió ácido nítrico (al 65 %, 0,370 ml) gota a gota con agitación vigorosa a 7-hidroxi-6-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (600 mg) y gel de sílice (1,67 g) en DCM (5,7 ml) a -15 °C. Después de 30 min se añadió una mezcla de DCM/MeOH/ NH_4OH concentrado: 10/3/1,5 y se separó por filtración el gel de sílice. Se evaporó el disolvente a presión reducida y el residuo se purificó sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo: 15/85) obteniéndose el compuesto deseado (470 mg, 67 % de rendimiento). (¹H-NMR, CDCl_3): 11,06 (s, 1 H); 7,74 (s, 1 H); 3,56 (m, 4H); 2,99 (m, 2H); 2,90 (m, 2H); 2,29 (s, 3H); 1,44 (s, 9H). MS (m/z): 323 [MH]⁺.

Preparación 66: 8-Amino-7-hidroxi-6-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

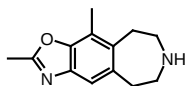


El compuesto del título se preparó análogamente a la Preparación 53 a partir de 7-hidroxi-6-metil-8-nitro-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (4,59 g) con 3,99 g de rendimiento. (¹H-NMR, CDCl_3): 6,50 (s, 1 H); 3,50 (m, 4H); 3,23 (s a, 3H); 2,89-2,69 (m, 4H); 2,19 (s, 3H); 1,45 (s, 9H). MS (m/z): 293 [MH]⁺.

Preparación 67: 2,10-Dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

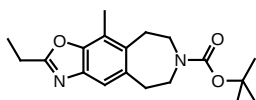


Se trató 8-amino-7-hidroxi-6-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,1 g) con ortoacetato de trimetilo (0,718 ml) y p-toluenosulfonato de piridinio (94 mg) en DMF seca (19 ml) a 60 °C durante 1,5 horas. Se evaporaron los compuestos volátiles a presión reducida y se purificó el residuo sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo: 1/4) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (1,127 g, 94 % de rendimiento). (¹H-NMR, MeOD): 7,21 (s, 1 H); 3,56 (dd, 4H); 3,01 (m, 4H); 2,59 (s, 3H); 2,46 (s, 3H); 1,32 (s, 9H). MS (m/z): 317 [MH]⁺.

Preparación 68: 2,10-Dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina

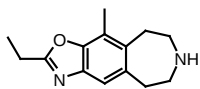
El compuesto del título se preparó análogamente a la Preparación 55 a partir de 2,10-dimetil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (500 mg) con 340 mg de rendimiento.

MS (m/z): 217 [MH⁺].

Preparación 69: 2-Etil-10-metil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-carboxilato de 1,1-dimetiletilo

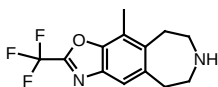
Se trató el 8-amino-7-hidroxi-6-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,1 g) con ortopropionato de trimetilo (0,802 ml) y p-toluenosulfonato de piridinio (0,1 equivalentes) en DMF seca (19 ml) a 60 °C durante 1,5 horas. Se evaporaron los compuestos volátiles a presión reducida y se purificó el residuo sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo: 1/4) obteniéndose el compuesto del título como un sólido blanco (1,18 g, 95 % de rendimiento).

(¹H-NMR, MeOD): 7,23 (s, 1 H); 3,55 (dd, 4H); 3,01 (m, 4H); 2,94 (q, 2H); 2,46 (s, 3H); 1,40 (t, 3H); 1,32 (s, 9H). MS (m/z): 331 [MH⁺].

Preparación 70: 2-Etil-10-metil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina

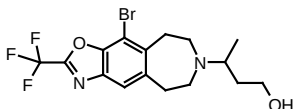
El compuesto del título se preparó análogamente a la Preparación 55 a partir de 2-etil-10-metil-5,6,8,9-tetrahidro-7H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (500 mg) con 345 mg de rendimiento.

MS (m/z): 231 [MH⁺].

Preparación 71: 10-Metil-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina

Se hizo reaccionar 8-amino-7-hidroxi-6-metil-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,766 g) con anhídrido trifluoroacético (1,046 ml) y piridina (0,731 ml) en DCM seco (43 ml) a 0 °C durante 20 minutos. Se evaporó el disolvente, se disolvió el residuo en Et₂O y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar la correspondiente trifluoroacetamida (2,350 g, rendimiento cuantitativo). Este intermedio se trató sin ninguna purificación con PPA (8 g) a 120 °C durante 30 min, se alcalinizó la mezcla con NaHCO₃ al 5 % y se extrajo con DCM. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice (DCM/MeOH/NH₄OH concentrado: 100/6/0,6) obteniéndose el compuesto del título como un sólido gris (963 mg, 59 % de rendimiento).

(¹H-NMR, MeOD): 7,46 (s, 1H); 3,12 (m, 4H); 2,94 (m, 4H); 2,51 (s, 3H). MS (m/z): 271 [MH⁺].

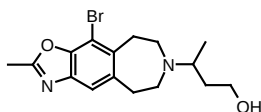
Preparación 72: 3-[10-Bromo-2-(trifluorometil)-5,6,8,9-tetrahidro-7H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-7-il]-1-butanol

Una mezcla de 10-bromo-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (250 mg, 1 equivalente), 4-hidroxi-butan-2-ona (0,077 ml, 1,2 equivalentes), ácido acético (0,042 ml, 1 equivalente) y triacetoxiborohidruro de sodio (314 mg, 2 equivalentes) en THF (2,5 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadieron 4-hidroxi-butan-2-ona (0,24 equivalentes) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,4 equivalentes) adicionales y se agitó la mezcla durante 5 horas. Después, se diluyó la mezcla con DCM y se lavó con NaHCO₃ al 5

% y salmuera. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. Se purificó el crudo sobre gel de sílice (DCM/MeOH/ NH_4OH concentrado, 100/2,5/0,25) obteniéndose el compuesto del título, (218 mg, 72 % de rendimiento).

MS (m/z): 408 [MH]⁺.

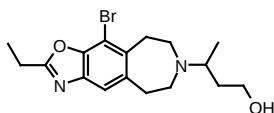
5 Preparación 73: 3-{10-Bromo-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin}-butan-1-ol



Se hizo reaccionar 10-bromo-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (200 mg) con 4-hidroxi-butan-2-ona según la Preparación 72 para dar el compuesto del título (167 mg, 66 % de rendimiento; purificación sobre gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH concentrado, 100/3/0,3).

10 MS (m/z): 354 [MH]⁺.

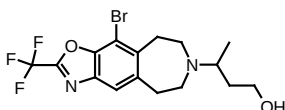
Preparación 74: 3-{10-Bromo-2-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin}-butan-1-ol



Se hizo reaccionar 10-bromo-2-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (257 mg) con 4-hidroxi-butan-2-ona según la Preparación 72 para dar el compuesto del título (211 mg, 65 % de rendimiento; purificación sobre gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH , 100/3/0,3).

15 MS (m/z): 368 [MH]⁺.

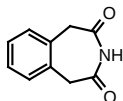
Preparación 75: 3-{10-Metil-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin}-butan-1-ol



Se hizo reaccionar 10-metil-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (250 mg) con 4-hidroxi-butan-2-ona según la Preparación 72 para dar el compuesto del título (253 mg, 80 % de rendimiento; purificación sobre gel de sílice, eluyente: DCM/MeOH/ NH_4OH , 100/2,5/0,25).

20 MS (m/z): 343 [MH]⁺.

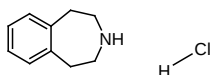
Preparación 76: 1,5-Dihidro-benzo[d]azepina-2,4-diona



Se disolvió hidrobromuro de 4-bromo-1 H-benzo[d]azepin-2-ilamina (41,2 g) en 600 ml de H_2O que se calentó previamente a 85 °C. Se añadió acetato de sodio trihidrato (18,5 g) en porciones y se calentó la solución a 90 °C durante 3 h. El enfriamiento a temperatura ambiente produjo la precipitación de un sólido blanco que se separó por filtración, se lavó con agua y se desecó a presión reducida para obtener el compuesto del título (20,4 g, 90 % de rendimiento).

25 **30** MS (m/z): 176 [MH]⁺.

Preparación 77: Hidrocloruro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina



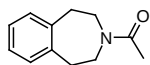
A una suspensión de 1,5-dihidro-benzo[d]azepina-2,4-diona (9,3 g) en tolueno (250 ml), se añadió complejo de borano-metilsulfuro (20 ml) gota a gota en atmósfera de nitrógeno, después se calentó la mezcla a reflujo durante 4 h. Se añadió MeOH (20 ml) gota a gota y la mezcla se mantuvo a reflujo durante 1 h adicional, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió una solución al 10 % de HCl anhidro en éter etílico (50 ml) y el sólido precipitado

35

se separó por filtración, se lavó con éter etílico y se desecó a presión reducida para obtener el compuesto del título como un sólido blanco (7,6 g, 78 % de rendimiento).

MS (m/z): 148 [MH]⁺.

Preparación 78: 1-(1,2,4,5-Tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)etanona

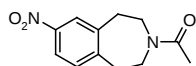


5

A una solución de hidrocloreuro de 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[d]azepina (7,0 g) en DCM (200 ml) se añadió Et₃N (12,1 ml, 2,5 equivalentes) seguido por la adición gota a gota de anhídrido acético (4 ml). Después de 2 h la mezcla se lavó secuencialmente con HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso al 5 % y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener un sólido blanco (6,9 g, 95 % de rendimiento).

10 MS (m/z): 190 [MH]⁺.

Preparación 79: 1-(7-Nitro-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)etanona

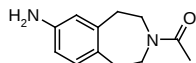


15

Se disolvió 1-(1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)etanona (3,8 g) en una mezcla 2:1 de ácido acético y ácido sulfúrico al 96 % (15 ml), después se enfrió la mezcla a 0 °C y se añadió gota a gota una mezcla 3:2 de ácido nítrico al 65 % y ácido sulfúrico al 96 % (2,5 ml), mientras que la temperatura se mantenía por debajo de 5 °C. Se agitó la mezcla durante 30 min adicionales, después se vertió sobre hielo triturado (300 g) y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso al 5 %, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener un material crudo (4,3 g). Por filtración a través de un lecho de gel de sílice (DCM/MeOH, 98/2) se obtuvo el compuesto del título como un sólido amarillo (4,0 g, 85 % de rendimiento).

20 MS (m/z): 235 [MH]⁺.

Preparación 80: 1-(7-Amino-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)etanona

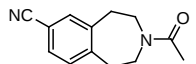


25

A una solución de 1-(7-nitro-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)etanona (4,0 g) en etanol (120 ml) se añadió Pd al 10 %/C (150 mg) y se hidrogenó la mezcla durante 1 h a una presión de 206,8 KPa de H₂. Se filtró la mezcla a través de un lecho de celita y se concentró para obtener un sólido blanco (3,15 g, 90 % de rendimiento).

MS (m/z): 205 [MH]⁺.

Preparación 81: 1-(7-Ciano-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)etanona



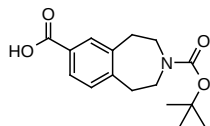
30

Se añadió NaNO₂ (0,53 g, 1,05 equivalentes) en porciones a una solución de 1-(7-amino-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)etanona (1,5 g, 1 equivalente) en H₂SO₄ 1,5 M (10 mL) mantenida a 0 °C. Se añadió la solución obtenida gota a gota a una solución de CuCN (0,8 g, 1,23 equivalentes) y NaCN (1,25 g, 3,42 equivalentes) en H₂O (5 ml), después se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la solución orgánica con NaHCO₃ acuoso al 5 % y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para producir un material crudo (1,5 g). Por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/MeOH: 9/1) se obtuvo el compuesto del título como un sólido de color anaranjado pálido (1,0 g, 63 % de rendimiento).

35

MS (m/z): 215 [MH]⁺.

Preparación 82: Ácido 3-[[[1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-carboxílico



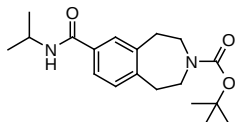
40

Se suspendió 1-(7-ciano-1,2,4,5-tetrahidrobenzo[d]azepin-3-il)etanona (0,9 g, 1 equivalente) en 10 ml de una mezcla 1:1 de NaOH acuoso al 30 % y etanol. Se calentó la mezcla a reflujo durante 18 h, después se enfrió, se neutralizó con HCl 6 N y se concentró para obtener un residuo sólido. Se trató el sólido con MeOH y se separaron por filtración

los materiales insolubles. Se concentró la solución para dar un residuo sólido que se disolvió en NaOH acuoso al 1 % (20 ml, 1,2 equivalentes), después se añadió gota a gota una solución de dicarbonato de diterbuto (1 g, 1,07 equivalentes) en 1,4-dioxano y se agitó la mezcla durante 12 h. Se acidificó la mezcla (pH 2) con HCl 2 N, y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ acuoso al 5 % y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener un material crudo (0,9 g). Por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/hexano/MeOH: 48/48/4) se obtuvo el compuesto del título como un sólido blanco (0,8 g, 65 % de rendimiento).

MS (m/z): 292 [MH]⁺.

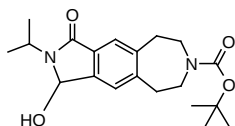
Preparación 83: 7-[[[(1-Metiletil)amino]carbonil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



Una solución de ácido 3-[[[(1,1-dimetiletil)oxi]carbonil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzazepin-7-carboxílico (0,4 g) y CDI (0,23 g) en THF (5 ml) se agitó durante 1 h en atmósfera de nitrógeno, después se añadió isopropilamina (0,3 ml) y se agitó la mezcla durante la noche. Después de separar el THF, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó la solución con HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso al 5 % y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener un sólido blanco (0,4 g, 89 % de rendimiento).

MS (m/z): 333 [MH]⁺.

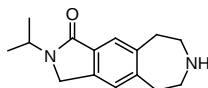
Preparación 84: 1-Hidroxi-2-(1-metiletil)-3-oxo-2,3,5,6,8,9-hexahidroazepino[4,5-f]isoindol-7(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo



A una solución de 7-[[[(1-metiletil)amino]carbonil]-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (0,95 g, 1 equivalente) en THF (50 ml), enfriada a -78 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadió t-BuLi (solución 1,7 M en pentano, 3,7 ml) durante un período de 20 min, después se dejó que la mezcla se calentara a -40 °C y se agitó durante 1 h a esa temperatura. Se añadió gota a gota DMF anhidra (0,27 ml), después se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se sofocó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (5 ml). Después de separación del THF, se disolvió el residuo en acetato de etilo y se lavó la solución con HCl 1 N, NaHCO₃ acuoso al 5 % y salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener un sólido blanco (1,0 g, 97 % de rendimiento).

MS (m/z): 361 [MH]⁺.

Preparación 85: 2-(1-Metiletil)-3,5,6,7,8,9-hexahidroazepino[4,5-f]isoindol-1(2H)-ona



A una solución de 1-hidroxi-2-(1-metiletil)-3-oxo-2,3,5,6,8,9-hexahidroazepino[4,5-f]isoindol-7(1H)-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1,0 g) y trietilsilano (0,95 ml) en DCM (20 ml), a 0 °C, se añadió gota a gota TFA (10 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h. Se neutralizó la mezcla con Na₂CO₃ acuoso 2 M y se lavó con éter despreciando la capa orgánica. Después se alcalinizó la capa acuosa con NaOH y se extrajo con DCM. La solución orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para obtener un sólido amarillo pálido (0,6 g, 88 % de rendimiento).

MS (m/z): 245 [MH]⁺.

Procedimiento general 1: N-alkilación y formación de sal

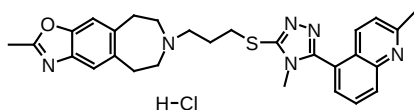
Se agitó con vacío una mezcla de la amina secundaria (1 equivalente), el derivado cloroalquilo primario (1,2 equivalentes), yoduro de sodio (1 equivalente), carbonato de potasio (1,2 equivalentes) en DMF seca (2 ml por mmol de amina secundaria), para separar las trazas de humedad y los residuos indeseados de disolvente, después se purgó con nitrógeno seco. Se agitó la mezcla a 60 °C durante 24 h. Después de eliminación del disolvente a presión reducida se sometió el residuo a reparto entre Na₂CO₃ acuoso (0,5 M) y DCM. Se recogió la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas de DCM reunidas se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna para obtener la base libre de los compuestos deseados. A una solución de este material en DCM (aproximadamente 20 ml por mmol) se añadió HCl en Et₂O (1,0 equivalente con respecto a la base libre), se

evaporó el disolvente a presión reducida y el material así obtenido se trituro con Et₂O:EtOAc 1:1 (aproximadamente 10 ml por mmol) para dar los compuestos deseados como sales hidroclicuro.

Procedimiento general 2: Síntesis de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepinas sustituidas en 2

Una mezcla de 7-amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (1 equivalente), un derivado cloruro de ácido carboxílico (1,1 equivalentes), y piridina (1,1 equivalentes), en clorobenceno (2 ml por mmol de derivado de benzazepina), se agitó a 90 °C durante 4 h. Se separó el disolvente a vacío, se disolvió el residuo en DCM (2 ml por mmol de derivado de benzazepina) y se añadió ácido trifluoroacético (10 equivalentes) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción hasta la desprotección completa (4-16 h). Se separó el disolvente a presión reducida, se disolvió el residuo en clorobenceno (4 ml por mmol de derivado de benzazepina) y se agitó a 120 °C durante 8 h. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se separó el disolvente a vacío y el residuo se sometió a reparto entre NaHCO₃ acuoso saturado y DCM. Se recogió la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas de DCM reunidas se concentraron y se sometieron a cromatografía en columna para obtener la base libre de los compuestos deseados que se usaron en posteriores conversiones.

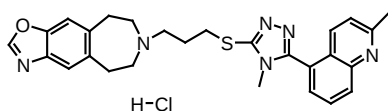
Ejemplo 1: Hidroclicuro de 2-metil-7-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (Preparación 11, 0,82 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (Preparación 1) para dar el compuesto del título (0,46 mmol) como un sólido amarillo pálido ligeramente higroscópico.

NMR (¹H, CD₃OD): δ 8,24 (d, 2 H), 7,99 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,35 (m, 6H), 3,3 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 499 [MH]⁺.

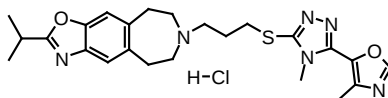
Ejemplo 2: Hidroclicuro de 7-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (Preparación 12, 0,10 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (Preparación 1) para dar el compuesto del título (15 mmol) como un sólido incoloro ligeramente higroscópico.

NMR (¹H, CD₃OD): δ 8,48 (s, 1H), 8,23 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,2-3,4 (m, 12 H), 2,79 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 485 [MH]⁺.

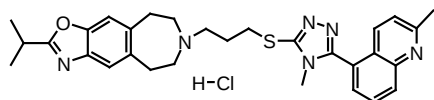
Ejemplo 3: Hidroclicuro de 2-(1-metiletil)-7-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (Preparación 13, 0,21 mmol) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (Preparación 2) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (78 mmol).

NMR (¹H, CD₃OD): δ 8,41 (d, 1H), 7,55 (2s, 2H), 3,85-3,90 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,2-3,4 (m, 11H), 2,47 (s, 3H), 2,3 (m, 2H), 1,47 (d, 6H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 467 [MH]⁺.

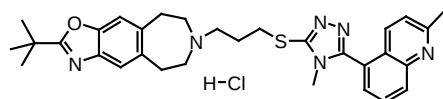
Ejemplo 4: Hidroclicuro de 2-(1-metiletil)-7-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-(1-metiletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (Preparación 13, 0,21 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (Preparación 1) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (73 mmol).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,24 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,53-7,57 (m, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,2-3,4 (m, 13H), 2,79 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 1,47 (d, 6H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 527 $[\text{MH}]^+$.

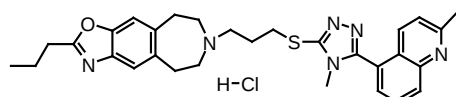
Ejemplo 5: Hidrocloruro de 2-(1,1-dimetiletil)-7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-(1,1-dimetiletil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (Preparación 14, 0,20 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (Preparación 1) y se obtuvo como un sólido amarillo ligeramente higroscópico (59 mmol).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,24 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,53-7,57 (m, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,2-3,4 (m, 12H), 2,79 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 1,5 (s, 9H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 541 $[\text{MH}]^+$.

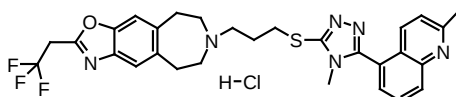
Ejemplo 6: Hidrocloruro de 7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-2-propil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-propil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (Preparación 15, 87 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (Preparación 1) y se obtuvo como un sólido incoloro (55 mmol).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,23 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,54 (m, 3H), 3-4 (vbm, 8H), 3,54 (s, 3H), 3,47 (m, 4H), 2,95 (t, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,41 (quint., 2H), 1,92 (sest., 2H), 1,06 (t, 3H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 527 $[\text{MH}]^+$.

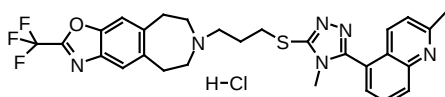
Ejemplo 7: Hidrocloruro de 7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 - pero sustituyendo el carbonato de potasio con el bicarbonato de potasio (2 equivalentes) - a partir de 2-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (Preparación 16, 0,20 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (Preparación 1) y se obtuvo como un polvo amarillento (33 mmol).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,23 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,1 (m, 2H), 3-4 (vbm, 8H), 3,54 (s, 3H), 3,47 (m, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,41 (quint., 2H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 567 $[\text{MH}]^+$.

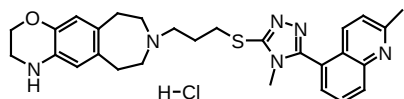
Ejemplo 8: Hidrocloruro de 7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (Preparación 17, 0,14 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (Preparación 1) y se obtuvo como un sólido incoloro (97 mmol).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,10 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 3,81 (bs, 2H), 3,5 (vbm, 6H), 3,41 (s, 3H), 3,36 (m, 4H), 2,67 (s, 3H), 2,31 (quint., 2H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 553 [MH^+].

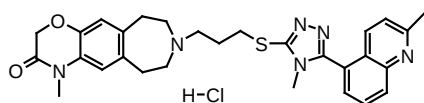
Ejemplo 9: Hidrocloruro de 8-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepina



Al 7-amino-8-hidroxi-1,2,4,5-tetrahidro-3H-3-benzazepin-3-carboxilato de 1,1-dimetiletilo (Preparación 9, 0,28 g) en DMF (4 ml) se añadió anhídrido acético (1,05 equivalentes) a 0 °C y se dejó que la mezcla se calentara a 25 °C. Después de 3 h se concentró a la mitad de su volumen a vacío y se añadió DMF (2 ml), seguido por adición a 0 °C de 1,2-dibromoetano (0,10 ml) y NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,10 g). Después de 1 h a 25 °C se añadió NaOH acuoso (1 M, 2 ml) y se agitó la mezcla durante 16 h. Se añadió NaHCO_3 acuoso, se evaporaron los compuestos volátiles y el residuo se sometió a reparto entre acetato de etilo y agua. Se concentró la capa orgánica, se sometió a cromatografía en columna para dar un aceite pardo (0,25 g) de MS (m/z): 321. Se disolvió este material en DMF (3 ml) y se añadieron 1,2-dibromoetano (0,074 ml) y NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,078 g). Después de 6 días a 25 °C se añadió NaHCO_3 acuoso, se evaporaron los compuestos volátiles y el residuo se extrajo con DCM:acetato de etilo 1:1. Se concentró la capa orgánica, se sometió a cromatografía en columna para dar un aceite pardo (0,051 g) que se trató con TFA (1 ml) en DCM (2 ml) durante 3 h a 25 °C. Después de eliminación de los compuestos volátiles a vacío se sometió el residuo a reparto entre NaHCO_3 acuoso y DCM. Se recogió la capa orgánica y la fase acuosa se extrajo dos veces con DCM. Las capas de DCM reunidas se secaron (Na_2CO_3), se filtraron y se concentraron para dar una película parda (0,031 g). A partir de este material se obtuvo como producto menor análogamente al Procedimiento general 1 usando 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (Preparación 1), el compuesto del título como una película amarilla (4 mg).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,23 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,94 (t, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 4,17 (dd, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,0-3,5 (vm, 12H), 3,4 (t, 2H), 2,97 (bs, 3H), 2,27 (quint., 2H), no se observan 2 protones ácidos. MS (m/z): 501 [MH^+].

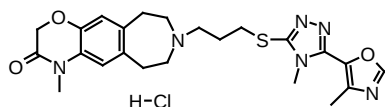
Ejemplo 10: Hidrocloruro de 4-metil-8-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-4,6,7,8,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepin-3(2H)-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 4-metil-4,6,7,8,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepin-3(2H)-ona (Preparación 19, 37 mg) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (Preparación 1) y se obtuvo como un sólido incoloro pegajoso (41 mg).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,23 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,79 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,0-4,0 (vbm, 10H), 3,54 (s, 3H), 3,47 (t, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,4 (quint., 2H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 529 [MH^+].

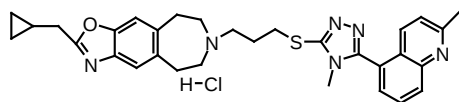
Ejemplo 11: Hidrocloruro de 4-metil-8-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-4,6,7,8,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepin-3(2H)-ona



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 4-metil-4,6,7,8,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepin-3(2H)-ona (Preparación 19, 37 mg) y 3-{[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol} (Preparación 2) y se obtuvo como un sólido amarillo pálido ligeramente pegajoso (45 mg).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,4 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,8 (m, 2H), 3,0-3,5 (vm, 8H), 3,44 (t, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,33 (quint., 2H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 469 [MH^+].

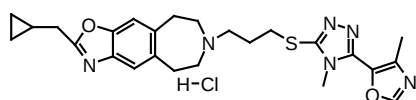
Ejemplo 12: Hidrocloruro de 2-(ciclopropilmetil)-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-(ciclopropilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (Preparación 20, 0,19 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (Preparación 1) para dar el compuesto del título (0,07 mmol) como un sólido

amarillo pálido ligeramente higroscópico. NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,6 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 3,57 (dd, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,2 (m, 6H), 3,0 (m, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,53 (d, 2H), 2,08 (m, 2H), 0,87 (m, 1H), 0,3 (m, 2H), 0,01 (m, 2H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 539 $[\text{MH}]^+$.

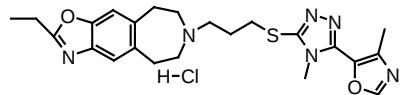
Ejemplo 13: Hidrocloruro de 2-(ciclopropilmetil)-7-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-ciclopropilmetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (Preparación 20, 0,16 mmol) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (Preparación 2) para dar el compuesto del título (0,06 mmol) como un sólido amarillo pálido ligeramente higroscópico.

NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,4 (s, 1H), 7,55 (2s, 2H), 3,87 (dd, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,6-3,0 (m, 8H), 3,1 (m, 2H), 2,88 (dd, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,34 (m, 2H), 1,24 (m, 1H), 0,65 (m, 2H), 0,36 (q, 2H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 480 $[\text{MH}]^+$.

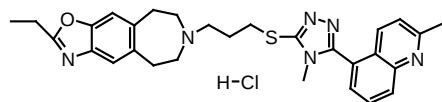
Ejemplo 14: Hidrocloruro de 2-etil-7-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (Preparación 21, 0,28 mmol) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (Preparación 2) para dar el compuesto del título (0,07 mmol) como un sólido amarillo pálido ligeramente higroscópico.

NMR (^1H , $\text{DMSO}-d_6$): δ 10,28 (bs, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,57 (t, 1H), 7,56 (s, 1H), 3,7 (m, 5H), 3,38 (m, 2H), 3,29 (m, 4H), 3,13 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,94 (q, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,2 (m, 2H), 1,33 (t, 3H). MS (m/z): 453 $[\text{MH}]^+$.

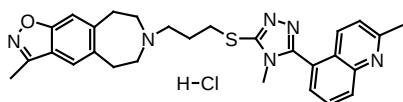
Ejemplo 15: 2-Etil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (Preparación 21, 1,5 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (Preparación 1) para dar el compuesto del título (0,75 mmol) como un sólido amarillo pálido ligeramente higroscópico.

NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,24 (d, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,57-7,53 (m, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,4-3,2 (m, 12H), 3,01 (q, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 1,44 (t, 3H) no se observa protón ácido. MS (m/z): 513 $[\text{MH}]^+$.

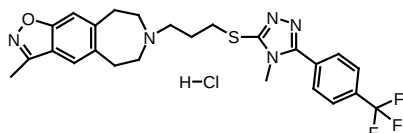
Ejemplo 16: Hidrocloruro de 3-metil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-isoxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 3-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-isoxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina (Preparación 24, 0,63 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (Preparación 1) para dar el compuesto del título (0,11 mmol) como un sólido amarillo pálido ligeramente higroscópico.

5 NMR (¹H, DMSO-*D*₆): δ 10,18 (bs, 1H), 8,5 (bs, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,04 (t, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,69 (bd, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,7–3,3 (m, 8H), 3,08 (m, 4H), 2,84 (bs, 3H), 2,5 (s, 3H), 2,29 (m, 2H). MS (*m/z*): 499 [MH]⁺.

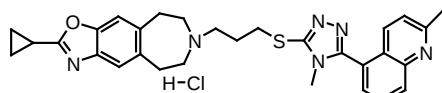
Ejemplo 17: Hidrocloruro de 3-metil-7-{3-[(4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-isoxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina



10 El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 3-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-isoxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina (0,12 mmol) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4*H*-1,2,4-triazol (0,14 mmol) y se obtuvo como un sólido amarillo pálido ligeramente higroscópico (0,01 mmol).

15 NMR (¹H, DMSO-*D*₆): δ 10,58 (bs, 1H), 7,97 (m, 4H), 7,73 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,8–3,0 (varios m, 12H), 2,54 (s, 3H), 2,24 (m, 2H). MS (*m/z*): 502 [MH]⁺.

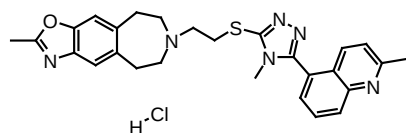
Ejemplo 18: Hidrocloruro de 2-ciclopropil-7-{3-[(4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina



20 El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-ciclopropil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina (0,46 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (0,544 mmol) y se obtuvo como un sólido amarillo (0,19 mmol).

NMR (¹H, CD₃OD): δ 9,13 (d, 1H), 8,43 (dd, 1H), 8,35 (t, 1H), 8,23 (dd, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,48 (s, 2H), 3,91 y 3,6–3,0 (varios m, 12H), 3,69 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 2,44 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 1,27 (m, 4H), no se observa protón ácido. MS (*m/z*): 526 [MH]⁺.

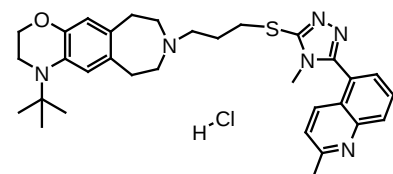
25 **Ejemplo 19: Hidrocloruro de 2-metil-7-{2-[(4-metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio)etil}-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina**



30 El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 7-(2-cloroetil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina (0,11 mmol) y 4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-2,4-dihidro-3*H*-1,2,4-triazol-3-tiona (0,11 mmol) y se obtuvo con 40 mg de rendimiento.

NMR (¹H, CD₃OD): δ 8,42 (d, 1H), 8,18 (d, 1H), 7,98 (t, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,5–3,1 (bm, 10H), 2,78 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), no se observa protón ácido. MS (*m/z*): 485 [MH]⁺.

Ejemplo 20: Hidrocloruro de 8-{3-[(4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil}-4-(metilsulfonil)-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro[1,4]oxazino[2,3-*h*][3]benzazepina

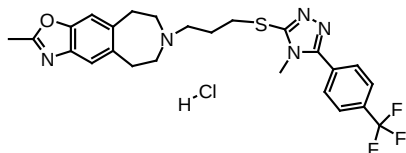


35 El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5*H*-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina (Preparación 11, 0,25 mmol) y 3-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-

il)piridina (Preparación 3) para dar el compuesto del título (0,17 mmol) como un sólido amarillo pálido ligeramente higroscópico.

NMR (^1H , DMSO): δ 10 (bs, 1 H), 8,21 (bd, 1 H), 8,16 (d, 1H), 7,92 (t, 1 H), 7,77 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,42 (s, 1 H), 6,83 (s, 1 H), 4,23 (t, 2H), 3,8-2,9 (bm, 12H), 3,42 (s, 3H), 3,32 (t, 2H), 3,1 (s, 3H), 2,7 (s, 3H), 2,23 (q, 2H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 579 $[\text{MH}]^+$.

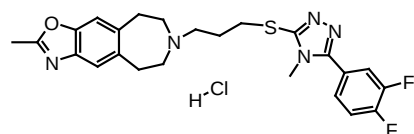
Ejemplo 21: Hidrocloruro de 2-metil-7-(3-([4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (0,25 mmol) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol y se obtuvo como un sólido amarillo pálido ligeramente higroscópico (0,074 mmol).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,0 (m, 4H), 7,53 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,5-3,3 (m, 8H), 3,15 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,39 (m, 2H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 502 $[\text{MH}]^+$.

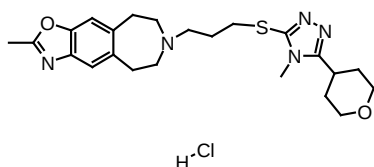
Ejemplo 22: Hidrocloruro de 7-(3-([5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (0,25 mmol) y 3-[(3-cloropropil)tio]-5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol y se obtuvo como un sólido amarillo pálido ligeramente higroscópico (0,11 mmol).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 7,79 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,44 (m, 4H), 3,5-3,3 (m, 2H), 3,29 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,38 (m, 2H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 470 $[\text{MH}]^+$.

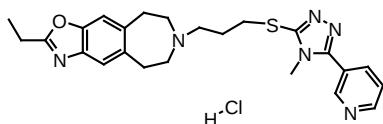
Ejemplo 23: Hidrocloruro de 2-metil-7-(3-([4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (0,25 mmol) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol y se obtuvo como un sólido amarillo pálido ligeramente higroscópico (0,025 mmol).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 7,52 (m, 2H), 4,07 (m, 2H), 3,9-3,8 (s, 3H), 3,5-3,3 (bm, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,63 (dt, 2H), 3,5-3,1 (bm, 7H), 3,42 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,00 (m, 2H), 1,93 (dt, 2H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 442 $[\text{MH}]^+$.

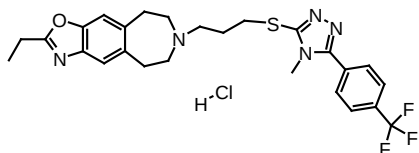
Ejemplo 24: Hidrocloruro de 2-etil-7-(3-([4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (0,25 mmol) y 3-[5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]piridina y se obtuvo como un sólido amarillo pálido ligeramente higroscópico (0,12 mmol).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 9,29 (d, 1H), 9,04 (d, 1H), 8,91 (m, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,45 (m, 6H), 3,30 (m, 2H), 3,15 (bm, 2H), 3,00 (q, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,44 (t, 3H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 449 [MH^+].

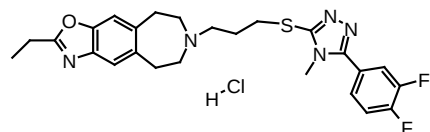
Ejemplo 25: Hidrocloruro de 2-etil-7-[3-([4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil]-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (0,25 mmol) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-[4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol y se obtuvo como un sólido amarillo pálido ligeramente higroscópico (0,074 mmol).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 7,99 (m, 4 H), 7,55 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,45 (m, 6H), 3,27 (bm, 2H), 3,14 (bm, 2H), 3,00 (q, 2H), 2,38 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 516 [MH^+].

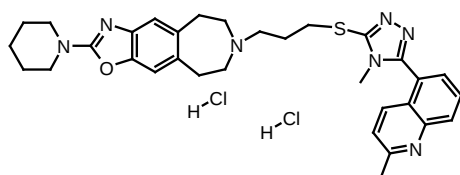
Ejemplo 26: Hidrocloruro de 7-(3-[5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-2-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (0,25 mmol) y 3-[(3-cloropropil)tio]-5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol y se obtuvo como un sólido amarillo pálido ligeramente higroscópico (0,11 mmol).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 7,78 (m, 1H), 7,6-7,58 (m, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,43 (m, 6H), 3,3 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 3,00 (q, 2H), 2,37 (m, 2H), 1,45 (t, 3H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 484 [MH^+].

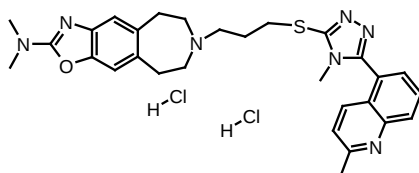
Ejemplo 27: Di-hidrocloruro de 7-(3-[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-2-(1-piperidinil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de bis(trifluoroacetato) de 2-(1-piperidinil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (0,130 mmol) y 5-[5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina y se obtuvo como un sólido blanco ligeramente higroscópico (6,2 μmol).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 9,13 (d, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 8,35 (t, 1 H), 8,24 (d, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 3,92 (bdd, 2H), 3,81 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,6 - 3,4 (vm, 6H), 3,4 - 3,1 (vm, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,44 (quint., 2H), 1,84 (bm, 6H). no se observan protones ácidos. MS (m/z): 568 [MH^+].

Ejemplo 28: Dihidrocloruro de N,N-dimetil-7-(3-[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-2-amina

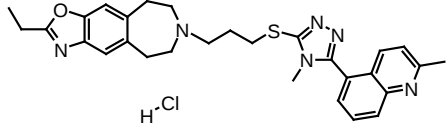
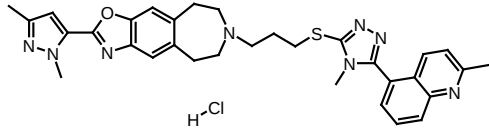
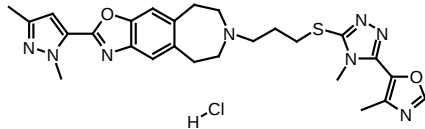
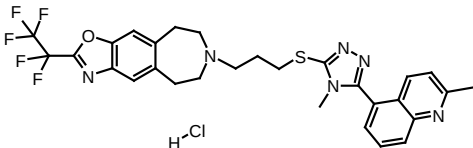


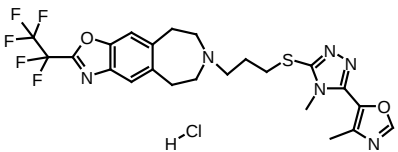
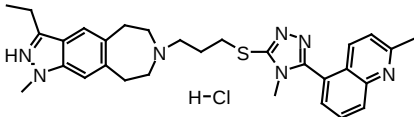
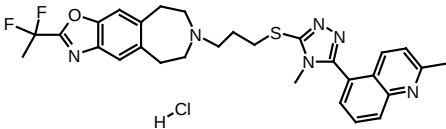
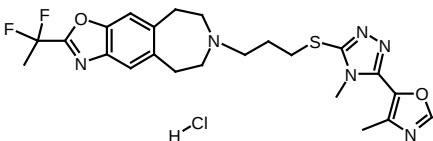
El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de N,N-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-2-amina (0,18 mmol) y 5-[5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]-2-metilquinolina y se obtuvo como un sólido blanco ligeramente higroscópico (0,045 mmol).

NMR (^1H , CD_3OD): δ 9,16 (d, 1H), 8,47 (dd, 1H), 8,36 (t, 1H), 8,28 (dd, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,57 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 3,91 (m, 2H), 3,6 - 3,31 (vm, 12H), 3,7 (s, 3H), 3,4 (m, 6H), 3,1 (S, 3H), 2,45 (m, 2H), no se observan protones ácidos. MS (m/z): 528 [MH] $^+$.

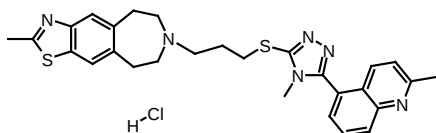
Ejemplos 29-36:

- 5 Los siguientes ejemplos se prepararon análogamente al Procedimiento general 1 a partir de la correspondiente amina secundaria (Preparaciones 33, 34, 35, 38 y 39) y derivados de cloropropilo (Preparaciones 1 o 2).

Ejemplo N°.	Nombre, estructura, Aspecto	Datos analíticos
29	Hidrocloreto de 3-etil-7-(2-[[4-metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina  sólido amarillo	NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,26 (m, 2H), 8,0 (dd, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,55 (s, 1 H), 3,9-4 (bs, 2 H), 3,55 (s, 3H), 3,1-3,6 (vbm, 6H), 3,5-3,6 (m, 4H), 3,05 (q, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 1,44 (t, 3H) no se observa protón ácido. MS (m/z): 513 [MH] $^+$.
30	Hidrocloreto de 2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-[[4-metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina  sólido amarillo	NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,33 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,01 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,63 (s, 1 H), 6,88 (s, 1H), 4,3 (s, 3 H), 3,95 (bs, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,49+3,3+3,2 (3m, 10H), 2,84 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), 2,33 (s, 3H) no se observa protón ácido. MS (m/z): 579 [MH] $^+$.
31	Hidrocloreto de 2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina  sólido incoloro	NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,4 (s, 1H), 7,7 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,3 (s, 3 H), 3,9 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,3-3,6+3,16 (multiple m, 10H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,33 (s, 3H) no se observa protón ácido. MS (m/z): 519 [MH] $^+$.
32	Hidrocloreto de 7-(3-[[4-metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-2-(pentafluoroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina  sólido amarillo pálido	NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,25 (m, 2H), 7,99 (dd, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,79 (d, 1H) 7,6 (s, 1H), 3,95 (bs, 2H), 3,49+3,3+3,2 (3m, 10H), 2,82 (s, 3H), 2,43 (m, 2H), no se observa protón ácido. MS (m/z): 603 [MH] $^+$.
33	Hidrocloreto de 7-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-2-(pentafluoroetil)-6,7,8,9-	NMR (^1H , CD_3OD): δ 8,4 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 3,9

	tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina  sólido incoloro	(m, 2H), 3,3+3,6+3,2 (multiple m, 10H), 2,82 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,36 (m, 2H) no se observa protón ácido. MS (m/z): 543 [MH] ⁺ .
34	Hidrocloreto de 3-etil-1-metil-7-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-1,5,6,7,8,9-hexahidroazepino[4,5-f]indazol  película incolora	NMR (¹ H, CD ₃ OD): δ 8,23 (d, 2H), 8,18 (d, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, 1 H), 3,99 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,9+3,6-3,0 (multiple m, 12H), 2,97 (q, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,42 (m, 2H), 1,38 (t, 3H) no se observa protón ácido. MS (m/z): 526 [MH] ⁺ .
35	Hidrocloreto de 2-(1,1-difluoroetil)-7-(3-[[4-metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina  polvo amarillo	NMR (¹ H, CD ₃ OD): δ 8,24 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,96 (dd, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (d, 1 H), 3,53 (s, 3H), 3,48 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,0-4,0 (m, 8H), 2,79 (s, 3H), 2,4 (q, 2H), 2,16 (t, 3H) no se observa protón ácido. MS (m/z): 549 [MH] ⁺ .
36	Hidrocloreto de 2-(1,1-difluoroetil)-7-(3-[[4-metil-5-(24-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina  polvo incoloro	NMR (¹ H, CD ₃ OD): δ 8,30 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,75-3,85 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,17-3,50 (m, 8H), 2,95-3,10 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,18-2,29 (m, 2H), 2,07 (t, 3H) no se observa protón ácido. MS (m/z): 489 [MH] ⁺ .

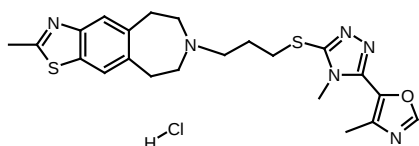
Ejemplo 37: 2-Metil-7-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-h][3]benzazepina (0,13 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (0,16 mmol) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (24 mg).

NMR (¹H, DMSO): δ 10,45 (bs, H⁺), 8,25 (bd, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 7,9 (t+s, 2H), 7,8 (m, 2H), 7,5 (d, 2H), 3,7-3,0 (bm, 12H), 3,44 (s, 3H), 2,77-2,73 (2s, 6H), 2,27 (quint, 2H). MS (m/z): 515 [MH]⁺.

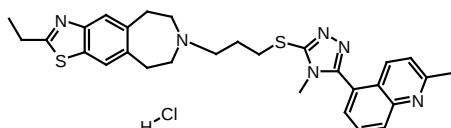
Ejemplo 38: 2-Metil-7-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-*h*][3]benzazepina (0,15 mmol) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (0,18 mmol) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (24 mg).

5 NMR (^1H , DMSO): δ 10,6 (bs, H⁺), 8,58 (s, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 7,8 (s, 1 H), 3,8-3,7 (bs, 2H), 3,7 (s, 3H), 3,4-3,0 (bm, 12H), 2,78 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,20 (m, 2H). MS (m/z): 455 [MH]⁺.

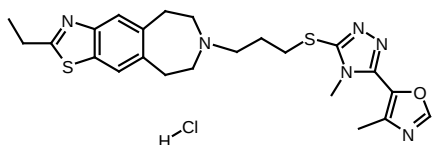
Ejemplo 39: Hidrocloruro de 2-etil-7-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-*h*][3]benzazepina



10 El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de: 2-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-*h*][3]benzazepina (0,43 mmol) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (0,52 mmol) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (60 mg).

NMR (^1H , CD₃OD): δ 8,26 (m, 2H), 7,99 (t, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,8 (m, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 4-3,1 (bm, 12H), 3,55 (s, 3H), 3,18 (cuart, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,42 (quint, 2H), 1,47 (t, 3H). MS (m/z): 529 [MH]⁺.

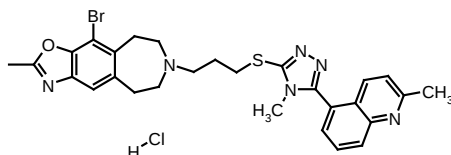
15 **Ejemplo 40: 2-Etil-7-(3-[[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-*h*][3]benzazepina**



20 El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-*h*][3]benzazepina (0,14 mmol) y 3-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol (0,16 mmol) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (13 mg).

NMR (^1H , CD₃OD): δ 8,4 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 4-3,1 (bm, 8H), 3,81 (s, 3H), 3,45-3,39 (2t, 4H), 3,18 (cuart, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,35 (quint, 2H), 1,48 (t, 3H). MS (m/z): 469 [MH]⁺.

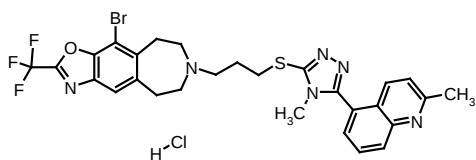
25 **Ejemplo 41: Hidrocloruro de 10-bromo-2-metil-7-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina**



30 El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 10-bromo-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina (52 mg) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (73 mg) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (48 mg).

(^1H -NMR, CDCl₃): 8,18 (d, 1H); 8,13 (d, 1H); 7,78 (dd, 1H); 7,56 (d, 1H); 7,32 (d, 1H); 7,26 (s, 1 H); 3,44 (dd, 2H); 3,41 (s, 3H); 3,30 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,77 (s, 3H); 2,74 (m, 6H); 2,65 (s, 3H); 2,10 (m, 2H). MS (m/z): 578 [MH]⁺.

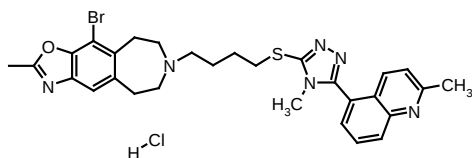
Ejemplo 42: Hidrocloruro de 10-bromo-7-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 10-bromo-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina (58 mg) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (20 mg).

¹H-NMR, CD₃OD): 8,20 (d, 1H); 8,14 (d, 1H); 7,92 (dd, 1H); 7,81 (s, 1 H); 7,75 (d, 1H); 7,51 (d, 1H); 3,86-3,36 (m, 12H); 3,50 (s, 3H); 2,76 (s, 3H); 2,39 (m, 2H). MS (m/z): 632 [MH]⁺.

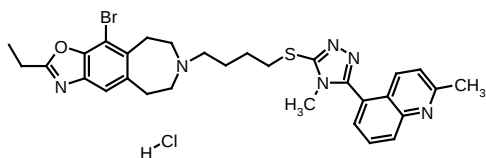
Ejemplo 43: 10-Bromo-2-metil-7-(4-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}butil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 10-bromo-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina (100 mg) y 5-{5-[(4-clorobutil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (177 mg) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (127 mg).

¹H-NMR, CD₃OD): 8,41 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,03 (dd, 1H); 7,88 (d, 1H); 7,66 (d, 1H); 7,50 (s, 1 H); 3,86 (m, 2H); 3,53 (s, 3H); 3,50 (m, 2H); 3,40-3,28 (m, 6H); 3,10 (m, 2H); 2,84 (s, 3H); 2,66 (s, 3H); 2,11-1,90 (m, 4H). MS (m/z): 592 [MH]⁺.

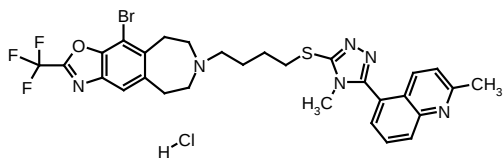
Ejemplo 44: Hidrocloruro de 10-bromo-2-etil-7-(4-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}butil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 10-bromo-2-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina (105 mg) y 5-{5-[(4-clorobutil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (177 mg) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (115 mg).

¹H-NMR, CD₃OD): 8,36 (d, 1H); 8,24 (d, 1H); 8,01 (dd, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,63 (d, 1H); 7,51 (s, 1 H); 3,86 (m, 2H); 3,63-3,46 (m, 2H); 3,52 (s, 3H); 3,46-3,25 (m, 6H); 3,09 (m, 2H); 3,00 (q, 2H); 2,83 (s, 3H); 2,16-1,90 (m, 4H); 1,42 (t, 3H). MS (m/z): 606 [MH]⁺.

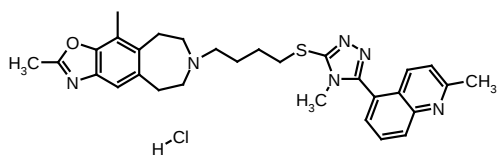
Ejemplo 45: Hidrocloruro de 10-bromo-7-(4-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}butil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 10-bromo-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina (120 mg) y 5-{5-[(4-clorobutil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (177 mg) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (66 mg).

¹H-NMR, CD₃OD): 8,44 (d, 1H); 8,25 (d, 1H); 8,04 (dd, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,80 (s, 1 H); 7,67 (d, 1H); 3,89 (m, 2H); 3,55 (m, 2H); 3,53 (s, 3H); 3,42-3,31 (m, 6H); 3,15 (m, 2H); 2,85 (s, 3H); 2,14-1,90 (m, 4H). MS (m/z): 646 [MH]⁺.

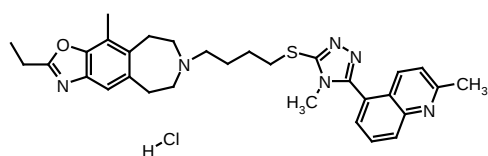
Ejemplo 46: Hidrocloruro de 2,10-dimetil-7-(4-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il]tio}butil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-*h*][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2,10-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (80 mg) y 5-{5-[(4-clorobutil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (153 mg) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (146 mg).

¹H-NMR, CD₃OD): 8,57 (d, 1 H); 8,28 (d, 1 H); 8,09 (dd, 1H); 7,95 (d, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,33 (s, 1 H); 3,86 (m, 2H); 3,55 (s, 3H); 3,55-3,41 (m, 2H); 3,40-3,13 (m, 6H); 3,04 (m, 2H); 2,89 (s, 3H); 2,62 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); 2,13-1,89 (m, 4H). MS (m/z): 527 [MH]⁺.

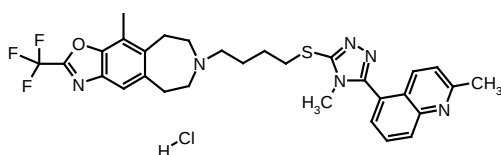
Ejemplo 47: Hidrocloruro de 2-etil-10-metil-7-(4-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]butil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-etil-10-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (85 mg) y 5-{5-[(4-clorobutil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (153 mg) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (136 mg).

¹H-NMR CD₃OD): 8,35 (d, 1H); 8,23 (d, 1H); 8,00 (dd, 1H); 7,85 (d, 1H); 7,62 (d, 1H); 7,34 (s, 1 H); 3,86 (m, 2H); 3,52 (s, 3H); 3,45 (m, 2H); 3,44 (m, 2H); 3,36 (m, 2H); 3,23 (m, 2H); 3,06 (m, 2H); 2,96 (q, 2H); 2,84 (s, 3H); 2,50 (s, 3H); 2,12-1,90 (m, 4H); 1,42 (t, 3H). MS (m/z): 541 [MH]⁺.

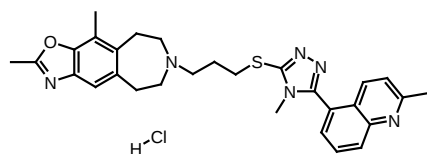
Ejemplo 48: Hidrocloruro de 10-metil-7-(4-[[4-metil-2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]butil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 10-metil-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (120 mg) y 5-{5-[(4-clorobutil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (224 mg) y se obtuvo por consiguiente como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (163 mg).

¹H-NMR, CD₃OD): 8,23 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 7,95 (dd, 1 H); 7,79 (d, 1H); 7,62 (s, 1 H); 7,56 (d, 1H); 3,88 (m, 2H); 3,62-3,44 (m, 2H); 3,51 (s, 3H); 3,42-3,30 (m, 6H); 3,10 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,57 (s, 3H); 2,13-1,90 (m, 4H). MS (m/z): 581 [MH]⁺.

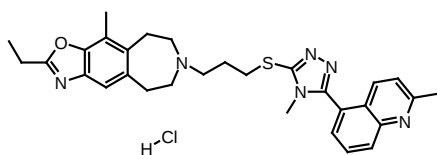
Ejemplo 49: Hidrocloruro de 2,10-dimetil-7-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2,10-dimetil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (80 mg) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (147 mg) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (175 mg).

¹H-NMR, CD₃OD): 8,79 (d, 1H); 8,34 (d, 1H); 8,18 (dd, 1H); 8,04 (d, 1H); 8,55 (d, 1H); 7,34 (s, 1 H); 3,88 (m, 2H); 3,59 (s, 3H); 3,55-3,37 (m, 6H); 3,24 (m, 2H); 3,08 (m, 2H); 2,96 (s, 3H); 2,62 (s, 3H); 2,51 (s, 3H); 2,39 (m, 2H). MS (m/z): 513 [MH]⁺.

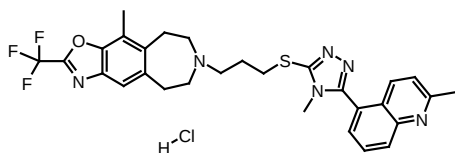
Ejemplo 50: 2-Etil-10-metil-7-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-etil-10-metil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (85 mg) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (147 mg) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (150 mg).

¹H-NMR, CD₃OD): 8,28 (d, 1H); 8,23 (d, 1H); 7,97 (dd, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,59 (d, 1H); 7,36 (s, 1 H); 3,88 (m, 2H); 3,52 (s, 3H); 3,51-3,37 (m, 6H); 3,23 (m, 2H); 3,09 (m, 2H); 2,97 (q, 2H); 2,80 (s, 3H); 2,51 (s, 3H); 2,38 (m, 2H); 1,41 (t, 3H). MS (m/z): 527 [MH]⁺.

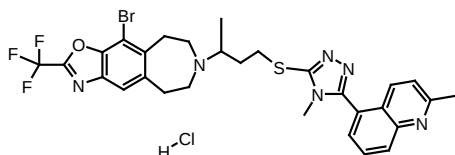
Ejemplo 51: Hidrocloruro de 10-metil-7-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 10-metil-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (120 mg) que se hizo reaccionar con 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (212 mg) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (115 mg).

¹H-NMR, CD₃OD): 8,30 (d, 1H); 8,23 (d, 1H); 7,98 (dd, 1H); 7,83 (d, 1H); 7,64 (s, 1 H); 7,60 (d, 1H); 3,91 (m, 2H); 3,63-3,32 (m, 8H); 3,52 (s, 3H); 3,12 (m, 2H); 2,81 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 2,39 (m, 2H). MS (m/z): 567 [MH]⁺.

Ejemplo 52: Hidrocloruro de 10-bromo-7-(1-metil-3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina

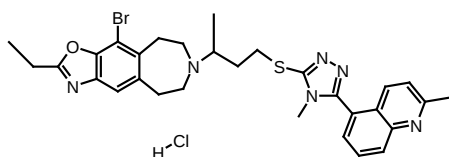


A una solución en agitación de 3-{10-bromo-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin}-butan-1-ol (218 mg) en cloroformo (6 ml), se añadió gota a gota cloruro de tionilo (0,078 ml). Después de 2 horas se añadió cloruro de tionilo adicional (2 equivalentes). Después de 1 hora se evaporó el disolvente y se trituró el residuo con una mezcla de éter etílico y éter de petróleo (1/1) y se decantó obteniéndose hidrocloruro de 10-bromo-(3-cloro-1-metil-propil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina como un sólido blanco (195 mg).

Una mezcla de hidrocloruro de 10-bromo-(3-cloro-1-metil-propil)-2-trifluorometil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina (195 mg), 4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-2,4-dihidro-3H-1,2,4-triazol-3-tiona (130 mg), trietilamina (0,148 ml) y yoduro de sodio (63 mg) en DMF seca (0,8 ml), se calentó a 70 °C durante 24 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con NaHCO₃ al 5 %. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró. Se purificó el residuo sobre gel de sílice (DCM/MeOH/NH₄OH: 100/1,5/0,15). El producto obtenido se trató con HCl (1 N/éter) obteniéndose el compuesto del título como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (46 mg).

¹H-NMR, CD₃OD): 8,18 (d, 1H); 8,09 (d, 1H); 7,90 (dd, 1H); 7,74 (d, 1H); 7,62 (s, 1H); 7,49 (d, 1H); 3,47 (s, 3H); 3,43-3,26 (m, 4H); 3,16 (m, 2H); 3,00 (m, 1H); 2,82 (m, 2H); 2,75 (s, 3H); 2,64 (m, 2H); 2,03 (m, 1H); 1,80 (m, 1H); 0,98 (d, 3H). MS (m/z): 646 [MH]⁺.

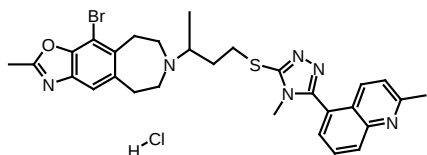
Ejemplo 53: Hidrocloruro de 10-bromo-2-etil-7-(1-metil-3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 52 a partir de 3-{10-bromo-2-etil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin}-butan-1-ol (211 mg) con 90 mg de rendimiento.

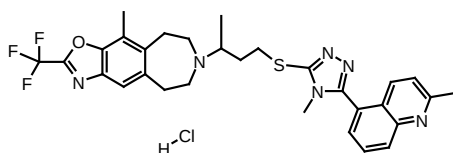
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 8,29 (d, 1H); 8,22 (d, 1H); 7,96 (dd, 1H); 7,82 (d, 1H); 7,58 (d, 1H); 7,51 (s, 1H); 4,00-3,67 (m, 4H); 3,61-3,06 (m, 7H); 3,52 (s, 3H); 2,99 (q, 2H); 2,79 (s, 3H); 2,50 (m, 1H); 2,17 (m, 1H); 1,43 (d, 3H); 1,42 (t, 3H). MS (m/z): 606 [MH] $^+$.

Ejemplo 54: Hidrocloruro de 10-bromo-2-metil-7-(1-metil-3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina



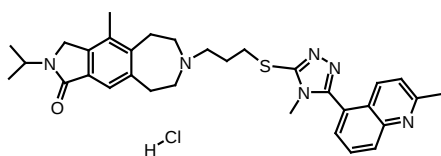
- 10 El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 52 a partir de 3-{10-bromo-2-metil-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin}-butan-1-ol (167 mg) con 60 mg de rendimiento. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 8,46 (d, 1H); 8,26 (d, 1H); 8,03 (dd, 1H); 7,89 (d, 1H); 7,67 (d, 1H); 7,49 (s, 1H); 3,81 (m, 4H); 3,61-3,48 (m, 1H); 3,54 (s, 3H); 3,36 (m, 1H); 3,27-3,04 (m, 2H); 2,85 (s, 3H); 2,65 (s, 3H); 2,50 (m, 1H); 2,18 (m, 1H); 1,42 (d, 3H). MS (m/z): 592 [MH] $^+$.

- 15 **Ejemplo 55: Hidrocloruro de 10-metil-7-(1-metil-3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina**



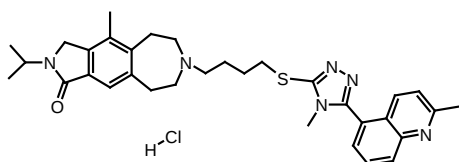
- 20 El compuesto del título se sintetizó análogamente al Ejemplo 52 a partir de 3-{10-metil-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin}-butan-1-ol (253 mg) con 93 mg de rendimiento. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 8,51 (d, 1H); 8,26 (d, 1H); 8,05 (dd, 1H); 7,91 (d, 1H); 7,69 (d, 1H); 7,63 (s, 1H); 3,81 (m, 3H); 3,61-3,03 (m, 8H); 3,55 (s, 3H); 2,87 (s, 3H); 2,58 (s, 3H); 2,51 (m, 1H); 2,19 (m, 1H); 1,43 (d, 3H). MS (m/z): 581 [MH] $^+$.

Ejemplo 56: Hidrocloruro de 2-(1-metiletil)-7-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3,5,6,7,8,9-hexahidroazepino[4,5-f]isoindol-1(2H)-ona



- 25 El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-(1-metiletil)-3,5,6,7,8,9-hexahidroazepino[4,5-f]isoindol-1(2H)-ona (80 mg) y 5-{5-[(3-cloropropil)tio]-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (130 mg) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (120 mg). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): 8,20 (d, 1H); 8,17 (d, 1H); 7,92 (dd, 1H); 7,76 (d, 1H); 7,61 (s, 1H); 7,52 (d, 1H); 7,47 (s, 1H); 4,54 (m, 1H); 4,45 (s, 2H); 3,86 (m, 2H); 3,51 (s, 3H); 3,51-2,99 (m, 10H); 2,74 (s, 3H); 2,39 (m, 2H); 1,31 (d, 6H). MS (m/z): 541 [MH] $^+$.

- 30 **Ejemplo 57: Hidrocloruro de 2-(1-metiletil)-7-(4-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]butil)-3,5,6,7,8,9-hexahidroazepino[4,5-f]isoindol-1(2H)-ona**

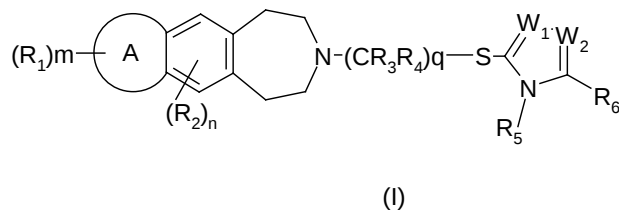


El compuesto del título se preparó análogamente al Procedimiento general 1 a partir de 2-(1-metiletil)-3,5,6,7,8,9-hexahidroazepino[4,5-*f*]isoindol-1(2*H*)-ona (80 mg) y 5-{5-[(4-clorobutil)tio]-4-metil-4*H*-1,2,4-triazol-3-il}-2-metilquinolina (135 mg) y se obtuvo como un sólido incoloro ligeramente higroscópico (90 mg).

5 (¹H-NMR, CD₃OD): 8,20 (d, 1H); 8,20 (d, 1H); 7,94 (dd, 1H); 7,80 (d, 1H); 7,60 (s, 1 H); 7,54 (d, 1H); 7,46 (s, 1 H); 4,54 (m, 1H); 4,44 (s, 2H); 3,85 (m, 2H); 3,57-3,32 (m, 6H); 3,50 (s, 3H); 3,23 (m, 2H); 3,10 (m, 2H); 2,78 (s, 3H); 2,13-1,89 (m, 4H); 1,30 (d, 6H), MS (m/z): 555 [MH]⁺.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo:



en la que

- A es un anillo heteroaromático de 5 o 6 miembros o un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros;
- m es 0, 1, 2 o 3;
- R₁ es independientemente halógeno, oxo, hidroxilo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-alcoxi C₁₋₄, alquilendioxi C₁₋₄, alquil C₁₋₄-tio, alcoxi C₁₋₄-alquilo C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alcoxi C₁₋₄, cicloalquil C₃₋₆-alquilo C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄-carbonilo, alcoxi C₁₋₄-carbonil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, halo-alquil C₁₋₄-sulfonilo, halo-alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonil-alquilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonamido, alquil C₁₋₄-sulfonamido-alquilo C₁₋₄, heterociclilo, arilo, aril-alcoxi C₁₋₄, ariloxi, ariltio, arilmetilo, aroilo, ariloximetilo, arilsulfonilo, aril-NR'₁- (donde R' es hidrógeno o alquilo C₁₋₄), arilsulfonilo, arilsulfonil-alquilo C₁₋₄, arilsulfonamido, arilcarboxamido, arilsulfonamido-alquilo C₁₋₄, arilcarboxamido-alquilo C₁₋₄, aroil-alquilo C₁₋₄, aril-alcanoilo C₁₋₄, un grupo NR₇R₈, R₆CON(R₈)(CH₂)_r, R₇R₈NCO(CH₂)_r o R₇R₈NSO₂(CH₂)_r (en los que r es 0, 1, 2, 3 o 4, y cada uno de R₇ y R₈ es independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o en los grupos NR₇R₈, R₇CON(R₈)(CH₂)_r, R₇R₈NCO(CH₂)_r y R₇R₈NSO₂(CH₂)_r, R₇CONR₈ o NR₇R₈ forman juntos un grupo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente un átomo de O, N o S adicional en el azaciclo y que tiene 3-8 átomos de carbono (incluyendo los átomos de carbono contenidos en cualquier sustituyente o sustituyentes opcionales del azaciclo)); donde en cualquier grupo que contiene un resto arilo, el resto arilo está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, alquilendioxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonilo, halo-alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-amino, dialquil C₁₋₄-amino, R₉R₁₀NCO (en los que R₉ y R₁₀ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o R₉R₁₀N forman juntos un grupo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene opcionalmente un átomo de O, N o S adicional en el azaciclo y que tiene 3-8 átomos de carbono (incluyendo los átomos de carbono contenidos en cualquier sustituyente o sustituyentes opcionales del azaciclo));
- R₃ y R₄ son independientemente hidrógeno o metilo;
- q es 2, 3 o 4;
- W₁ y W₂ son independientemente N, CH o -C(alquil C₁₋₄);
- R₅ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R₆ es un grupo de la fórmula (a) o (b):



en las que

- Z es alquilo C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₆, fenilo, heterociclilo, un grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros o un grupo bicíclico de 8 a 11 miembros, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en: halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, nitro, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halo-alquilo C₁₋₄, halo-alcoxi C₁₋₄, alquilendioxi C₁₋₄, alcanoilo C₁₋₄, alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-sulfonilo, halo-alquil C₁₋₄-sulfonilo, halo-alquil C₁₋₄-sulfonilo, alquil C₁₋₄-tio, R₁₂SO₂NR₁₃, R₁₂R₁₃NSO₂, R₁₂R₁₃N-, R₁₂R₁₃NCO-, R₁₂CONR₁₃- y un grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos seleccionados de alquilo C₁₋₂, halo-alquilo C₁₋₂ y R₁₂R₁₃N-; y donde los sustituyentes en posición orto uno frente a otro se pueden unir para formar un anillo de 5 o 6 miembros;
- R₁₁ y R₁₂ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ y t es 1, 2, 3 o 4, o -(CR₁₀R₁₁)_t forma un enlace cicloalqueno C₃₋₆; y
- R₁₃ y R₁₄ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄, o R₁₂ y R₁₃ forman juntos alqueno C₃₋₆.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que m es 0 o 1.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R_1 es halógeno, oxo, ciano, alquilo C_{1-4} (tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *tert*-butilo), halo-alquilo C_{1-4} (tal como $-CF_3$, CF_3CH_2- o pentafluoroetilo), acetilo, trifluorometoxi, cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-4} (tal como ciclopropilmetilo), cicloalquilo C_{3-6} (tal como ciclopropilo), alquil C_{1-4} -sulfonilo, alquil C_{1-4} -sulfonilo, $R_7R_8NSO_2$ (donde cada uno de R_7 y R_8 es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} o R_7R_8N forman juntos un grupo azacíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que opcionalmente contiene un átomo de O, N o S adicional en el azaciclo y que tiene 3-8 átomos de carbono), un heterociclilo, o un grupo heteroaromático de 5 o 6 miembros que está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados de: halógeno, ciano, alquilo C_{1-2} (por ejemplo metilo), halo-alquilo C_{1-2} (por ejemplo trifluorometilo), alcoxi C_{1-2} (por ejemplo metoxi), alquilendioxi C_{1-2} (por ejemplo metilendioxi), alcanilo C_{1-3} (por ejemplo acetilo), alcanilamino C_2 (por ejemplo acetilamino), halo-alquil C_1 -sulfonilo (por ejemplo trifluorometilsulfonilo) y metilsulfonilo.
4. Un compuesto según las reivindicaciones 1, 2 o 3, en el que R_3 y R_4 son hidrógeno en cada aparición.
5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que q es 2 o 3.
6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que W_1 y W_2 son ambos N.
7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que R_5 es hidrógeno o metilo.
8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R_6 es un grupo de la fórmula (a) como se define en la reivindicación 1.
9. Un compuesto según la reivindicación 1, que es:
- 2-metil-7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 2-(1-metiletil)-7-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 2-(1-metiletil)-7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 2-(1,1-dimetiletil)-7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-2-propil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-2-(2,2,2-trifluoroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 8-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepina
- 4-metil-8-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-4,6,7,8,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepin-3(2H)-ona
- 4-metil-8-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-4,6,7,8,9,10-hexahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepin-3(2H)-ona
- 2-(ciclopropilmetil)-7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 2-(ciclopropilmetil)-7-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 2-etil-7-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 2-etil-7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 3-metil-7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-isoxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 3-metil-7-(3-([4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-isoxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 2-ciclopropil-7-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 2-metil-7-(2-([4-metil-5-(2-metilquinolin-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)etil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 8-(3-([4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-4-(metilsulfonil)-2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro[1,4]oxazino[2,3-h][3]benzazepina
- 2-metil-7-(3-([4-metil-5-(4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio)propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina

- 7-(3-{[5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-2-metil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
2-metil-7-(3-{[4-metil-5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 5 2-etil-7-(3-{[4-metil-5-(3-piridinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
2-etil-7-(3-{[4-metil-5-(4-(trifluorometil)fenil]-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 10 7-(3-{[5-(3,4-difluorofenil)-4-metil-4H-1,2,4-triazol-3-y]tio}propil)-2-etil-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-2-(1-piperidinil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
N,N-dimetil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepin-2-amina
- 15 3-etil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-isoxazolo[4,5-h][3]benzazepina
2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
2-(1,3-dimetil-1H-pirazol-5-il)-7-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 20 7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-2-(pentafluoroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
7-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-2-(pentafluoroetil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
3-etil-1-metil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-1,5,6,7,8,9-hexahidroazepino[4,5-f]indazol
- 25 2-(1,1-difluoroetil)-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
2-(1,1-difluoroetil)-7-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 30 2-metil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-h][3]benzazepina
2-metil-7-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-h][3]benzazepina
2-etil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-h][3]benzazepina
2-etil-7-(3-{[4-metil-5-(4-metil-1,3-oxazol-5-il)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]tiazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 35 10-bromo-2-metil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
10-bromo-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
10-bromo-2-metil-7-(4-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}butil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 40 10-bromo-2-etil-7-(4-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}butil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
10-bromo-7-(4-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}butil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
2,10-dimetil-7-(4-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}butil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 50 2-etil-10-metil-7-(4-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}butil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
10-metil-7-(4-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}butil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 55 2,10-dimetil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
2-etil-10-metil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
10-metil-7-(3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 60 10-bromo-7-(1-metil-3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
10-bromo-2-etil-7-(1-metil-3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina
- 65 10-bromo-2-metil-7-(1-metil-3-{[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio}propil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina

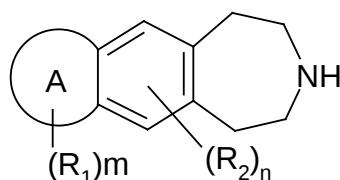
10-metil-7-(1-metil-3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-2-(trifluorometil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[4,5-h][3]benzazepina

2-(1-metiletil)-7-(3-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]propil)-3,5,6,7,8,9-hexahidroazepino[4,5-f]isoindol-1(2H)-ona

- 5 2-(1-metiletil)-7-(4-[[4-metil-5-(2-metil-5-quinolinil)-4H-1,2,4-triazol-3-il]tio]butil)-3,5,6,7,8,9-hexahidroazepino[4,5-f]isoindol-1(2H)-ona
o una sal del mismo.

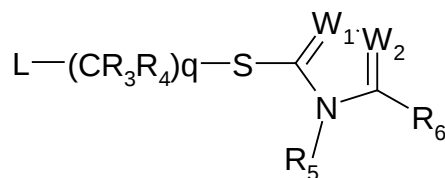
10. Un procedimiento para preparar un compuesto como se define en la reivindicación 1, cuyo procedimiento comprende:

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



(II)

en la que R_1 , m y A son como se definen en la reivindicación 1, con un compuesto de la fórmula (III):

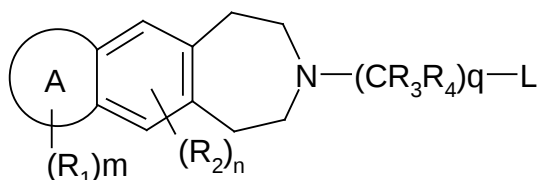


(III)

en la que R_3 , R_4 , q , W_1 , W_2 , R_5 y R_6 son como se definen en la reivindicación 1, y L es un grupo saliente;

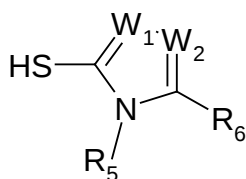
- 15 o

(b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (IV):



(IV)

en la que A , R_1 , R_3 , R_4 , m y q son como se definen en la reivindicación 1, y L es un grupo saliente, con un compuesto de la fórmula (V):



(V)

en la que W_1 , W_2 , R_5 y R_6 son como se definen en la reivindicación 1;

y opcionalmente después de la etapa (a) o etapa (b):

- separar cualquier grupo o grupos protectores; y/o
- formar una sal; y/o
- convertir un compuesto de la fórmula (I) en un compuesto diferente de la fórmula (I).

- 5 11. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno en un mamífero para el cual es beneficiosa la modulación de los receptores D₃ de dopamina.
12. El uso según la reivindicación 13, en el que el trastorno es abuso de sustancias y/o drogodependencia.
13. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para utilización en terapia.
- 10 14. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para utilización en el tratamiento de un trastorno en un mamífero para el cual es beneficiosa la modulación de los receptores D₃ de dopamina.
15. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para uso en el tratamiento de abuso de sustancias y/o drogodependencia.
- 15 16. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.