

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 963**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**C07D 223/16** (2006.01)  
**A61P 25/00** (2006.01)  
**C07D 409/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04820441 .6**  
96 Fecha de presentación: **17.12.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1694334**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

54 Título: **TETRAHIDROBENZACEPINAS Y SU USO EN LA MODULACIÓN DEL RECEPTOR D3 DE LA DOPAMINA.**

30 Prioridad:  
**18.12.2003 US 740092**  
**18.12.2003 US 530806 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.03.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.03.2012**

73 Titular/es:  
**ABBOTT GMBH & CO. KG**  
**MAX-PLANCK-RING 2**  
**65205 WIESBADEN, DE**

72 Inventor/es:  
**BRAJE, Wilfried;**  
**HAUPT, Andreas;**  
**LUBISCH, Wilfried;**  
**GRANDEL, Roland;**  
**DRESCHER, Karla;**  
**GENESTE, Hervé;**  
**UNGER, Liliane y**  
**SAUER, Daryl, R.**

74 Agente/Representante:  
**Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 375 963 T3

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).

## DESCRIPCIÓN

Tetrahydrobenzacepinas y su uso en la modulación del receptor D<sub>3</sub> de la dopamina

Campo de la invención

5 La invención se refiere a nuevas tetrahydrobenzacepinas. Los compuestos tienen propiedades terapéuticas valiosas y son adecuados en particular para el tratamiento de trastornos los cuales respondan a la modulación del receptor d<sub>3</sub> de dopamina.

Antecedentes de la invención

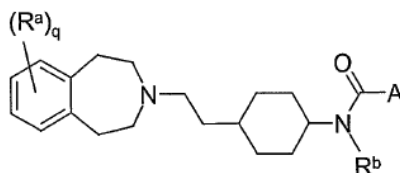
10 Las neuronas obtienen su información entre otros a través de los receptores acoplados a la proteína G. Existen numerosas sustancias las cuales ejercen su efecto a través de estos receptores. Uno de estos es la dopamina. Existen descubrimientos confirmados concernientes a la presencia de la dopamina y su función fisiológica como un neurotransmisor. Las alteraciones en el sistema transmisor dopaminérgico dan como resultado trastornos del sistema nervioso central, ejemplos de los cuales incluyen, la esquizofrenia, depresión o trastorno de Parkinson. Estos y otros trastornos se tratan con medicamentos los cuales interactúan con los receptores de dopamina.

15 Hasta 1990, se definieron claramente de manera farmacológica dos subtipos de receptores de dopamina, específicamente los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>. Más recientemente, se ha encontrado un tercer subtipo, específicamente el receptor D<sub>3</sub>, el cual parece mediar algunos efectos de los agentes antipsicóticos y anti-parkinsonianos (J.C. Schwartz et al., *The Dopamine D<sub>3</sub> Receptor as a Target for Antipsychotics*, en *Novel Antipsychotic Drugs*, H.Y. Meltzer, Ed. Raven Press, New York 1992, páginas 135-144; M. Dooley et al., *Drugs and Aging* 1998, 12, 495-514, J.N. Joyce, *Pharmacology and Therapeutics* 2001, 90, páginas 231-59 "The Dopamine D<sub>3</sub> Receptor as a Therapeutic Target for Antipsychotic and Antiparkinsonian Drugs").

25 Los receptores de dopamina ahora se dividen en dos familias. Por un lado el grupo D<sub>2</sub> que consiste de los receptores D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> y D<sub>4</sub>, y por otro lado, el grupo D<sub>1</sub> que consiste de los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>5</sub>. Mientras que los receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> son ampliamente generalizados, los receptores D<sub>3</sub> en cambio parecen expresarse de manera regio-selectiva. Por consiguiente, estos receptores preferentemente se encuentran en el sistema límbico, las regiones de proyección del sistema mesolímbico de la dopamina, en particular en el nucleus accumbens, aunque también en otras regiones tales como la amígdala. Debido a esta expresión comparativamente regio-selectiva, los receptores D<sub>3</sub> se consideran un objetivo con pocos efectos secundarios, y se asume que un ligando D<sub>3</sub> selectivo debe tener las propiedades de antipsicóticos conocidos pero no sus efectos secundarios, neurológicos, mediados por el receptor D<sub>2</sub> de la dopamina (P. Sokoloff et al., *Localization and Function of the D<sub>3</sub> Dopamine Receptor*, *Arzneim. Forsch./Drug. Res.* 42(1), 224 (1992); P. Sokoloff et al. *Molecular Cloning and Characterization of a Novel Dopamine Receptor (D<sub>3</sub>) as a Target for Neuroleptics*, *Nature*, 347, 146 (1990)).

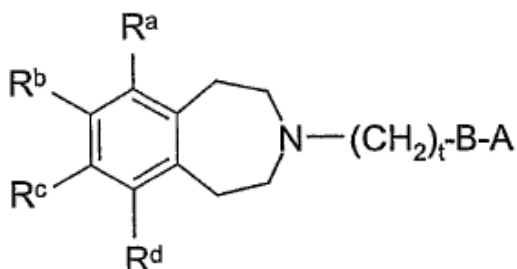
30 Los compuestos con afinidad al receptor D<sub>3</sub> de dopamina se han descrito repetidamente en la técnica previa, por ejemplo en WO 96/02519, WO 96/02520, WO 96/02249, WO 96/02246, y DE 10131543 y WO 99/02503. Algunos de estos compuestos tienen altas afinidades para el receptor D<sub>3</sub> de dopamina. Los mismos por lo tanto se proponen para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

La WO 00/21951 describe los compuestos de tetrahydrobenzacepina de la fórmula general I



40 en la cual A es un radical aromático o heteroaromático o un grupo el cual lleva un radical aromático o heteroaromático, R<sup>a</sup> es entre otros hidrógeno, halógeno, CN, acetilo, 3-metiloxa-1,4-diazol-1-ilo, piridilo, pirimidinilo, 5-metilisoxazol-3-ilo, piridinilcarbonilo o metilsulfonilo, q es 1 ó 2, y R<sup>b</sup> es hidrógeno o un grupo alquilo. Los compuestos de este tipo exhiben selectividades moderadas para el receptor D<sub>3</sub> de dopamina en relación al receptor D<sub>2</sub> de dopamina.

La WO 02/40471 describe los compuestos de tetrahydrobenzacepina de la fórmula general I



5

10

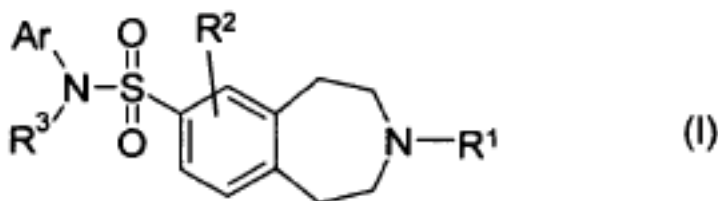
en el cual A es un radical heteroaromático, B es azufre o un grupo CH<sub>2</sub>, t es 3 ó 4, R<sup>a</sup> y R<sup>d</sup> son independientemente entre sí H, F, Cl, Br, OH, CN, alquilo, alcoxi, o NO<sub>2</sub>, R<sup>b</sup> y R<sup>c</sup> son independientemente entre sí hidrógeno o un gran número de posibles sustituyentes. R<sup>b</sup> preferiblemente es un sustituyente diferente de hidrógeno, en particular alquilsulfonilo, alquilsulfoniloxi, (di)alquilaminosulfonilo, N-heterocicilsulfonilo, por ejemplo N-pirrolidinilsulfonilo, N-morfolinilsulfonilo, N-piperidinilsulfonilo, o un grupo heteroaromático tal como 5-metilisoxazol-3-ilo, ó 3-metiloxazolilo. Los compuestos de este tipo exhiben selectividades moderadas para el receptor D<sub>3</sub> de dopamina en relación al receptor D<sub>2</sub> de dopamina.

15

WO03/068732, WO03/068752 y WO03/095428 describen derivados de arilsulfonamida como moduladores de del receptor de dopamina D<sub>3</sub> incluyendo las tetrahydrobenzazepinas sustituidas en la posición 7 con un radical arilsulfonamino.

El objetivo en el cual está basada la invención es proporcionar compuestos los cuales actúen como ligandos selectivos del receptor D<sub>3</sub> de dopamina.

Este objetivo se logra por medio de las tetrahydrobenzazepinas de la fórmula general I



20 en la cual

25

30

Ar es un radical aromático el cual se selecciona de fenilo y un radical heteroaromático, con 5 ó 6 miembros, que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos los cuales se seleccionan independientemente entre sí de O, N y S, donde el radical aromático pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes los cuales se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> el cual opcionalmente se sustituye una o más veces por OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o fenilo, alqueno con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> el cual se sustituye opcionalmente una o más veces por OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o fenilo, o alquino con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> el cual se sustituye opcionalmente una o más veces, por ejemplo 1, 2 ó 3 por OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o fenilo, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> el cual se sustituye opcionalmente una o más veces por OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o fenilo o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ó halógeno, CN, OR<sup>4</sup>, COOR<sup>4</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NO<sub>2</sub>, SR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>8</sup>, COR<sup>8</sup>, y fenilo el cual opcionalmente tiene uno, dos o tres sustituyentes los cuales se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CN, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> ó halógeno, donde el fenilo y el radical heterocíclico también se pueden fusionar a un carbociclo aromático o no-aromático, con 5 ó 6 miembros, o el fenilo se puede fusionar a un heterociclo aromático o no-aromático, con 5 ó 6 miembros, el cual tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

35

R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalqueno con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino con C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquino con C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarbonilo con C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilcarbonilo con C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ó alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido el cual lleva un sustituyente el cual se selecciona de OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, fenilo, fenoxi, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquiloxi con C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, donde los últimos cuatro grupos mencionados opcionalmente pueden tener uno o más, por ejemplo 1, 2 ó 3, sustituyentes seleccionados de OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno;

40

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>4</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> ó CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

$R^3$  es hidrógeno, alquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$ , alquilcarbonilo con  $C_1-C_4$ , fenilo, fenilo-alquilo  $C_1-C_4$  ó fenilcarbonilo, donde el fenilo en los últimos tres radicales mencionados opcionalmente puede tener 1, 2 ó 3 sustituyentes los cuales se seleccionan independientemente entre sí de alquilo  $C_1-C_4$ , haloalquilo  $C_1-C_4$ , alcoxi  $C_1-C_4$  y halógeno;

5  $R^4$  a  $R^8$  son independientemente entre sí H, alquilo  $C_1-C_6$  el cual opcionalmente lleva un sustituyente, seleccionado de OH, alcoxi  $C_1-C_4$  y fenilo opcionalmente sustituido, haloalquilo  $C_1-C_6$  o fenilo, donde  $R^6$  también puede ser un grupo  $COR^9$  en el cual  $R^9$  es H, alquilo  $C_1-C_6$  el cual se sustituye opcionalmente por OH, alcoxi  $C_1-C_4$  ó fenilo opcionalmente sustituido, o haloalquilo  $C_1-C_6$  ó fenilo, donde

10  $R^5$  con  $R^6$  junto con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están enlazados, también pueden ser un heterociclo N saturado o insaturado, con 5 ó 6 miembros, el cual opcionalmente tiene un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y  $NR^{10}$  como miembro de anillo, donde  $R^{10}$  es hidrógeno o alquilo  $C_1-C_4$ ;

los N-óxidos de estos compuestos, las sales de adición ácida, fisiológicamente toleradas, de estos compuestos y las sales de adición ácida, fisiológicamente toleradas, de los óxidos N.

15 La presente invención por lo tanto se refiere a las tetrahydrobenzacepinas de la fórmula general I, a sus óxidos N y a sus sales de adición ácida, fisiológicamente toleradas, y a las sales de adición ácida, fisiológicamente toleradas, de los óxidos N.

La presente invención también se refiere al uso de las tetrahydrobenzacepinas de la fórmula general I, de sus óxidos N y de sus sales de adición ácida para producir una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos los cuales respondan a la influencia de los antagonistas o agonistas del receptor  $D_3$  de dopamina.

20 Los trastornos que responden a la influencia de los antagonistas o agonistas del receptor  $D_3$  de dopamina, incluyen en particular trastornos y trastornos del sistema nervioso, central, especialmente trastornos afectivos, trastornos neuróticos, trastornos por estrés, y trastornos de somatiforme y psicosis, específicamente esquizofrenia y depresión y además trastornos de la función renal, especialmente trastornos de la función renal provocados por la diabetes mellitus (ver la WO 00/67847).

25 De conformidad con la invención, las indicaciones antes mencionadas se tratan utilizando al menos un compuesto de la fórmula general I que tiene los significados mencionados al principio. Cuando los compuestos de la fórmula I tienen uno o más centros de asimetría, también es posible emplear mezclas de enantiómeros, especialmente racematos, mezclas de diastereómeros, mezclas de tautómeros, preferiblemente los respectivos enantiómeros, diastereómeros y tautómeros sustancialmente puros.

30 Asimismo es posible utilizar sales fisiológicamente toleradas de los compuestos de la fórmula I y los tautómeros I', en particular sales de adición ácida con ácidos fisiológicamente tolerados. Los ejemplos de ácidos orgánicos e inorgánicos, fisiológicamente tolerados, incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácidos alquilsulfónicos con  $C_1-C_4$ , tales como ácido metansulfónico, ácidos sulfónicos, aromáticos, tales como ácido bencensulfónico y ácido toluensulfónico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido adípico y ácido benzoico. Se pueden utilizar ácidos adicionales los cuales se describen en Fortschritte der  
35 Arzneimittelforschung, volumen 10, páginas 224 en adelante, Birkhäuser Verlag, Basle y Stuttgart, 1966.

40 Asimismo es posible utilizar los N-óxidos de los compuestos de la fórmula I o sus sales con ácidos fisiológicamente tolerados. En los N-óxidos de los compuestos de la fórmula I, uno o más de los átomos N los cuales son miembros de anillo, y especialmente miembros de anillo en los heterociclos aromáticos Q y/o Ar, están en la forma del grupo de N-óxido. Los N-óxidos preferidos de I son aquéllos en los cuales el nitrógeno de la porción de tetrahydrobenzacepina lleva un átomo de oxígeno.

El halógeno aquí y más adelante, es flúor, cloro, bromo o yodo.

45 El alquilo  $C_n-C_m$  (también en los radicales tales como alcoxi, alcoxilalquilo, alquiltio, alquilamino, dialquilamino, alquilcarbonilo, etc.) es un grupo de alquilo de cadena recta o ramificado, que tiene n a m átomos de carbono, por ejemplo 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y en particular 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de un grupo de alquilo son metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-butilo, isobutilo, terc-butilo n-pentilo, 2-pentilo, neopentilo, n-hexilo y similares.

50 El alquilo  $C_1-C_6$  puede, donde se indique, que tiene uno o más, por ejemplo 1, 2 ó 3 sustituyentes, los cuales se seleccionan de OH, alcoxi  $C_1-C_4$ , halógeno o fenilo. En el caso de OH, alcoxi  $C_1-C_4$  y fenilo hay en particular solamente un sustituyente. Tales radicales también se denominan a partir de este momento como alcoxi  $C_1-C_4$ -alquilo  $C_1-C_6$  tal como metoximetilo, 1- ó 2-metoxietilo, 1-metoxi-1-metiletilo ó 2-metoxi-1-metiletilo, 1-, 2- ó 3-metoxipropilo, etoximetilo, 1- ó 2-etoxietilo, hidroxialquilo  $C_1-C_6$ , 1-hidroximetilo, 1- ó 2-hidroxietilo, 1-hidroxial-

metiletilo, 1-, 2- ó 3-hidroxipropilo etc., cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> tales como ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo o fenilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>. En el caso de sustituyentes de halógeno, estos radicales también se denominan haloalquilo.

5 El haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> (también en tales como haloalcoxi) es un grupo de alquilo que tiene 1 a 8, preferiblemente 1 a 6 y en particular 1 a 4 átomos de carbono, como se definió anteriormente, en el cual todos o algunos, por ejemplo 1, 2, 3, 4 ó 5, de los átomos de hidrógeno se reemplazan por átomos de halógeno, en particular por cloro o fluro. El haloalquilo preferido es fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> ó fluorocloroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, es decir, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> en el cual 1, 2, 3, 4 ó 5, de los átomos de hidrógeno se reemplazan por fluro o cloro, en particular CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>2</sub>Cl, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F.

10 El cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> es un radical cicloalifático que tiene 3 a 6 átomos C tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo.

El alqueno con C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> es un radical de hidrocarburo monoinsaturado, lineal o ramificado, que tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos C, por ejemplo vinilo, alil(2-propen-1-ilo), 1-propen-1-ilo, 2-propen-2-ilo, metalil(2-metilprop-2-en-1-ilo) y similares. El alqueno con C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> es en particular alilo, 1-metilprop-2-en-1-ilo, 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, metalilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-metilbut-2-en-1-ilo, 2-etilprop-2-en-1-ilo.

15 El alqueno con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> puede, donde se indique, que tiene uno o más, por ejemplo 1, 2 ó 3, sustituyentes los cuales se seleccionan de OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o fenilo. En el caso de OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y fenilo hay en particular solamente un sustituyente. Tales radicales también se denominan a partir de este momento como alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alqueno con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> tal como 1- ó 2-metoxieten-1-ilo, 1-, 2- ó 3-metoxipropen-1-ilo etc., hidroxi-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tales como 3-hidroxipropen-1-ilo ó -2-ilo, o fenilo-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> tales como 1- ó 2-feniletén-1-ilo. En el caso de sustituyentes de halógeno, estos radicales también se denominan haloalquilo (ver anteriormente).

20 El haloalqueno con C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> es un grupo de alqueno como se definió anteriormente, en el cual todos o algunos, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5 de los átomos de hidrógeno, se reemplazan por átomos de halógeno, en particular por cloro o fluro.

25 El alquino con C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> es un radical de hidrocarburo que tiene 2, 3, 4, 5, 6, 7, u 8 átomos C y que tiene un enlace triple, por ejemplo, propargil(2-propin-1-ilo), 1-metilprop-2-in-1-ilo, 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 2-pentin-1-ilo, 1-pentin-3-ilo, etc.

30 El alquino con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> puede, donde se indique, que tiene uno o más, por ejemplo 1, 2 ó 3, sustituyentes los cuales se seleccionan de OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o fenilo. En el caso de OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y fenilo hay en particular solamente un sustituyente. Tales radicales también se denominan a partir de este momento como alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alquino con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> tal como 2-metoxietin-1-ilo, 3-metoxipropin-1-ilo etc., hidroxi-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, tal como 3-hidroxipropin-1-ilo, o fenilo-alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> tal como feniletinilo. En el caso de sustituyentes de halógeno, estos radicales también se denominan haloalqueno (ver anteriormente).

35 El haloalquino con C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> es un grupo de alqueno como se definió anteriormente, en el cual todos o algunos, por ejemplo, 1, 2, 3, 4 ó 5, de los átomos de hidrógeno, se reemplazan por átomos de halógeno, en particular por cloro o flúor.

El fenilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> representa un radical alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> como se definió anteriormente, en el cual un átomo de hidrógeno se reemplaza por un radical de fenilo, como en bencilo ó 2-feniletilo.

40 El fenilo opcionalmente sustituido es fenilo que opcionalmente tiene uno o más, por ejemplo 1, 2 ó 3, de los siguientes sustituyentes: halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, hidroxi, nitro, NH<sub>2</sub>, ciano, COOH, alcoxycarbonilo con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, alquilsulfonilo con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilsulfonilamino con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y/o alquilaminosulfonilo con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>.

45 Ejemplos de radicales heteroaromáticos, con 5 miembros, son aquéllos que tienen 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos como miembros de anillo, los cuales se seleccionan independientemente entre sí de O, N y S, por ejemplo pirrol, tiofeno, furan, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, imidazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-triazol, tetrazol. Los ejemplos de radicales heteroaromáticos con 5 miembros pueden tener los sustituyentes indicados anteriormente y/o fusionarse con un carbociclo no-aromático o aromático, en particular un anillo de benceno o ciclohexeno, como en indol, benzo[b ó c]tiofeno, benzo[b ó c]furan, benzo[b]oxazol, benzo[c ó d]isoxazol, benzo[b]tiazol, benzo[b]imidazol ó benzo[c ó d]isotiazol. Los ejemplos de radicales heteroaromáticos con 6 miembros que tienen 1 ó 2 átomos de nitrógeno como miembros de anillo son, en particular, 2-, 3- ó 4-piridinilo, 2-, 4- ó 5-pirimidinilo, 2- ó 3-pirazinilo y 3- ó 4-piridazinilo. Los radicales heteroaromáticos con 6 miembros pueden tener los sustituyentes indicados anteriormente y/o fusionarse con un carbociclo no-aromático o aromático, en particular un anillo de benceno o ciclohexeno, como en benzo[b]piridina (= quinolina), benzo[c]piridina (isoquinolina),

benzo[b]pirimidina (quinazolina), cinnolina, ftalazina o quinoxalina. En los radicales heteroaromáticos con 5 ó 6 miembros, el enlace al grupo Y tiene lugar es a través de un heterociclo.

5 Cuando Ar es fenilo, el grupo fenilo también puede fusionarse a un anillo aromático o heteroaromático, con 5 ó 6 miembros, del tipo mencionado anteriormente, por ejemplo, a un heterociclo aromático o no-aromático, con 5 ó 6 miembros, el cual tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S, por ejemplo, a piridina, pirimidina, pirazina, piridazina, furan, tiofeno, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,4-dioxano, 1,4-oxazinano ó 1,3-dioxolano, como en benzo[b]piridina (= quinolina), benzo[c]piridina (isoquinolina), indol, benzo[b o c]tiofeno, benzo[b o c]furan, benz[b]oxazol, benz[c o d]isoxazol, benz[b]tiazol, benzo[b]imidazol, benzo[c o d]isotiazol, benzo[b]pirimidina (quinazolina), cinnolina, ftalazina, quinoxalina, cromeno, croman, benzo[b]piperazina, benzo[b o c]piperidina, 10 benzo[b]-1,4-oxazinano, benzo[b]-1,3-dioxolano o benzo[b]-1,4-dioxano. El fenilo también puede fusionarse a un carbonilo con 5 ó 6 miembros, por ejemplo, benceno, ciclohex(adi)eno, ciclo(adi)eno, como en naftalina, indano, indeno o en di- o tetrahidronaftaleno. En radicales de este tipo, Ar está enlazada al grupo Y a través del anillo de fenilo.

15 Una modalidad preferida de la invención se refiere a (het)arilaminosulfonas de tetrahidro-benzazepina. Los compuestos de este tipo también se denominan a partir de ahora como (het)arilaminosulfonas I.C ó como compuestos I.C.

Con vistas al uso de los compuestos de la invención como los ligandos del receptor D<sub>3</sub> de dopamina, son particularmente preferidos los compuestos I.A e I.B.

20 Con vistas al uso de los compuestos de la invención como los ligandos del receptor D<sub>3</sub> de dopamina, R<sup>1</sup> en la fórmula 1 es un radical de la fórmula CH<sub>2</sub>-R<sup>1a</sup> en la cual R<sup>1a</sup> puede tener los siguientes significados:

- Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alquenilo con C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquenilo con C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, alquinilo con C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquinilo con C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>,

25 - Alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> el cual tiene un sustituyente el cual se selecciona de OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, fenilo, fenoxi, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquiloxi con C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, donde los últimos 4 grupos mencionados opcionalmente pueden tener uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno.

- Alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,

30 - Cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cicloalquiloxi con C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, cada uno de los cuales opcionalmente puede tener uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno.

- Fenilo o fenoxi, cada uno de los cuales opcionalmente puede tener uno o más, por ejemplo 1, 2, 3 ó 4, sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno.

35 Los compuestos I preferidos entre estos son aquéllos en los cuales R<sup>1a</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alquenilo con C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, alquinilo con C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> ó fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, y específicamente metilo, etilo, fluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, ciclopropilo o vinilo, con más preferencia dada al etilo.

En otra modalidad de la invención, R<sup>1</sup> es trifluoroacetilo. Los compuestos de este tipo son de interés en particular como intermediarios para preparar otros compuestos I de la invención, debido a que el grupo trifluoroacetilo representa un grupo protector, efectivo, para el nitrógeno en el anillo de tetrahidrobenzazepina.

40 Con vistas al uso de los compuestos de la invención como los ligandos del receptor D<sub>3</sub> de dopamina, las variables R<sup>2</sup> y Ar de preferencia independientemente entre si tienen los siguientes significados:

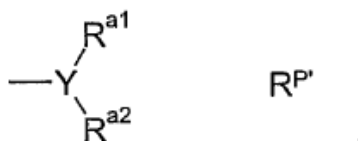
R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, específicamente cloro o fluoro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, específicamente metilo, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, específicamente trifluorometilo o difluorometilo, nitro, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, específicamente metoxi. R<sup>2</sup> es, por ejemplo, hidrógeno.

45 Los sustituyentes preferidos en Ar son alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquenilo con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, en particular etilo, isopropilo, terc-butilo, vinilo y trifluorometilo.

Ar preferiblemente es 2, 3- ó 4-piridilo, 2- ó 3-tienilo o, en particular fenilo, cada uno de los cuales opcionalmente tiene 1, 2 ó 3, en particular al menos uno, de los sustituyentes antes mencionados.

Con vistas al uso de los compuestos de la invención como los ligandos del receptor D<sub>3</sub> de dopamina, los compuestos de la fórmula I son aquéllos en los cuales Ar tiene un sustituyente R<sup>P</sup> en la posición para y, si es apropiado un sustituyente adicional, el cual es diferente de hidrógeno, R<sup>o/m</sup> en la posición orto en la posición meta, en cada caso en relación al punto de enlace al grupo Y ó SO<sub>2</sub>. Los radicales R<sup>P</sup> y R<sup>o/m</sup> pueden ser idénticos o

- 5 diferentes. Los radicales R<sup>P</sup> en la posición para preferiblemente se seleccionan de halógeno, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y, en particular, etilo, vinilo, isopropilo, terc-butilo y trifluorometilo. Los radicales R<sup>o/m</sup> preferidos se seleccionan de halógeno, específicamente cloro y fluro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, específicamente metilo, trifluorometilo. En una modalidad particularmente preferida Ar tienen solamente un sustituyente en la posición para.
- 10 Una modalidad muy preferida se refiere a los compuestos de la fórmula I, en particular a los compuestos de las fórmulas I.A y I.B, en donde Ar es fenilo que lleva un radical R<sup>P</sup> en la posición para del anillo de fenilo, en donde R<sup>P</sup> tiene la siguiente fórmula:



- 15 en donde
- Y es N, CH o CF,
- R<sup>a1</sup> y R<sup>a2</sup> son independientemente entre sí seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> fluorado, siempre y cuando Y sea CH o CF uno de los radicales R<sup>a1</sup> ó R<sup>a2</sup> también puede ser hidrógeno o flúor, o
- 20 R<sup>a1</sup> y R<sup>a2</sup> forman un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> en donde 1 ó 2 de los átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por fluro y en donde m es 2, 3 ó 4.

En particular, el radical R<sup>P</sup> se selecciona de isopropilo, (R)-1-fluoroetilo, (S)-1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 1,2-difluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, (R)-1-fluoropropilo, (S)-1-fluoropropilo, 2-fluoropropilo, 3-fluoropropilo, 1,1-difluoropropilo, 2,2-difluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, (R)-2-fluoro-1-metiletilo, (S)-2-fluoro-1-metiletilo, (R)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-2,2-difluoro-1-metiletilo, (R)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-1,2-difluoro-1-metiletilo, (S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletilo, 2-fluoro-1-(fluorometil)etilo, 1-(difluorometil)-2,2-difluoroetilo, 1-fluoro-1-metiletilo, ciclopropilo, ciclobutilo, 1-fluorociclopropilo, 2,2-difluorociclopropilo y 2-fluorociclopropilo. Preferiblemente, el radical R<sup>P</sup> lleva 1, 2, 3 ó 4 átomos de flúor.

Compuestos preferidos también son aquéllos en los cuales Ar es 2- ó 3-tienilo el cual puede tener 1, 2 ó 3 de los sustituyentes antes mencionados. Los ejemplos de los mismos son 2,5-diclorotien-3-ilo y 5-clorotien-2-ilo.

R<sup>3</sup> preferiblemente es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, específicamente metilo.

R<sup>4</sup> en los sustituyentes OR<sup>4</sup> frecuentemente es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub> o fenilo. OR<sup>4</sup> es en particular preferiblemente metoxi, trifluorometoxi o fenoxi.

R<sup>4</sup> en los sustituyentes COOR<sup>4</sup> frecuentemente es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>. COOR<sup>4</sup> es en particular preferiblemente alcoxycarbonilo con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tal como metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, n-propoxycarbonilo, i-propoxycarbonilo, n-butoxycarbonilo o t-butoxycarbonilo.

En los sustituyentes CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, R<sup>5</sup> preferiblemente es H ó alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R<sup>6</sup> preferiblemente es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ó COR<sup>9</sup>. CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> es en particular preferiblemente CONH<sub>2</sub>, CONHCH<sub>3</sub>, CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ó CONHCOCH<sub>3</sub>.

En los sustituyentes NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, R<sup>5</sup> preferiblemente es H alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ó alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con fenilo y R<sup>6</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ó COR<sup>9</sup>. NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> es en particular preferiblemente NH<sub>2</sub>, NHCH<sub>3</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NH-bencilo ó NHCOCH<sub>3</sub>.

En los sustituyentes SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, R<sup>5</sup> preferiblemente es H ó alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y R<sup>6</sup> preferiblemente es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ó COR<sup>9</sup>. SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> es en particular preferiblemente sulfamilo.

Cuando R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> en los sustituyentes NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> son, junto con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están enlazados, un heterociclo N saturado o insaturado, con 5 ó 6 miembros, el grupo NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> en estos radicales es, por ejemplo, N-pirrolidinilo, N-piperidinilo, morfolin-1-ilo ó 4-metilpiperazin-1-ilo.

$R^7$  en los sustituyentes  $SR^7$  preferiblemente es alquilo  $C_1-C_4$ .  $SR^7$  es en particular preferiblemente tiometilo.

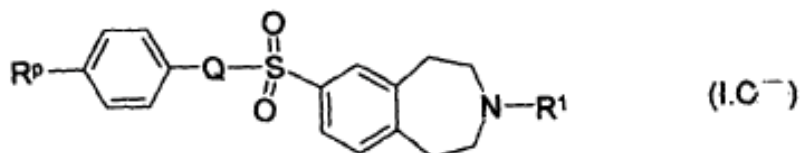
$R^7$  en los sustituyentes  $SO_2R^7$  preferiblemente es H ó alquilo  $C_1-C_4$ .  $SO_2R^7$  es en particular preferiblemente metilsulfonilo.

5  $R^8$  en los sustituyentes  $COR^8$  preferiblemente es H, alquilo  $C_1-C_4$  o fenilo.  $COR^8$  es en particular preferiblemente formilo, acetilo o benzoilo.

$R^9$  en los sustituyentes  $COR^9$  preferiblemente es H, alquilo  $C_1-C_4$  o fenilo.  $COR^9$  es en particular preferiblemente formilo, acetilo o benzoilo.

$R^{10}$  en el grupo  $NR^{10}$  preferiblemente es hidrógeno o metilo.

10 Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula general I.C. son los compuestos de la fórmula I.C indicados más abajo, en los cuales  $R^1$  tiene los significados indicados anteriormente,  $R^P$  tiene los significados indicados previamente, y Q es  $CH_2$  ó un grupo  $N-R^3$  con los significados indicados para  $R^3$ . Los ejemplos de tales compuestos son los compuestos I.C1 A I.C.135 en los cuales  $R^1$ , Q y  $R^P$  tienen los significados indicados en cada línea en la Tabla 1.



15



Tabla 1:

|    | R <sup>1</sup>                                    | Q                 | R <sup>P</sup>                    |
|----|---------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|
| 1  | Etilo,                                            | NH                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 2  | n-Propilo                                         | NH                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 3  | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | NH                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 4  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | NH                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 5  | Ciclopropilmetilo                                 | NH                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 6  | Propen-3-ilo                                      | NH                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 7  | Propin-3-ilo                                      | NH                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 8  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | NH                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 9  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | NH                | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 10 | Etilo,                                            | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 11 | n-Propilo                                         | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 12 | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 13 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 14 | Ciclopropilmetilo                                 | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 15 | Propen-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 16 | Propin-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 17 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 18 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> |
| 19 | Etilo,                                            | NH                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   |
| 20 | n-Propilo                                         | NH                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   |
| 21 | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | NH                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   |
| 22 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | NH                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   |
| 23 | Ciclopropilmetilo                                 | NH                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   |
| 24 | Propen-3-ilo                                      | NH                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   |
| 25 | Propin-3-ilo                                      | NH                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   |
| 26 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | NH                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>   |

|    | R <sup>1</sup> | Q                                                 | R <sup>p</sup>    |                                  |
|----|----------------|---------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------|
|    | 27             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | NH                | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
| 5  | 28             | Etilo,                                            | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
|    | 29             | n-Propilo                                         | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
|    | 30             | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
|    | 31             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
|    | 32             | Ciclopropilmetilo                                 | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
|    | 33             | Propen-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
| 10 | 34             | Propin-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
|    | 35             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
|    | 36             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>  |
|    | 37             | Etilo,                                            | NH                | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
|    | 38             | n-Propilo                                         | NH                | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
|    | 39             | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | NH                | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
| 15 | 40             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | NH                | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
|    | 41             | Ciclopropilmetilo                                 | NH                | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
|    | 42             | Propen-3-ilo                                      | NH                | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
|    | 43             | Propin-3-ilo                                      | NH                | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
|    | 44             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | NH                | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
| 20 | 45             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | NH                | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
|    | 46             | Etilo,                                            | N-CH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
|    | 47             | n-Propilo                                         | N-CH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
|    | 48             | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | N-CH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
|    | 49             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | N-CH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
|    | 50             | Ciclopropilmetilo                                 | N-CH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
| 25 | 51             | Propen-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
|    | 52             | Propin-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
|    | 53             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | N-CH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
|    | 54             | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | N-CH <sub>3</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> |
|    | 55             | Etilo,                                            | NH                | CH=CH <sub>2</sub>               |
|    | 56             | n-Propilo                                         | NH                | CH=CH <sub>2</sub>               |
| 30 | 57             | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | NH                | CH=CH <sub>2</sub>               |

|    | R <sup>1</sup>                                    | Q                 | R <sup>P</sup>        |
|----|---------------------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| 58 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | NH                | CH=CH <sub>2</sub>    |
| 59 | Ciclopropilmetilo                                 | NH                | CH=CH <sub>2</sub>    |
| 60 | Propen-3-ilo                                      | NH                | CH=CH <sub>2</sub>    |
| 61 | Propin-3-ilo                                      | NH                | CH=CH <sub>2</sub> 5  |
| 62 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | NH                | CH=CH <sub>2</sub>    |
| 63 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | NH                | CH=CH <sub>2</sub>    |
| 64 | Etilo,                                            | N-CH <sub>3</sub> | CH=CH <sub>2</sub>    |
| 65 | n-Propilo                                         | N-CH <sub>3</sub> | CH=CH <sub>2</sub>    |
| 66 | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | N-CH <sub>3</sub> | CH=CH <sub>2</sub>    |
| 67 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | N-CH <sub>3</sub> | CH=CH <sub>2</sub> 10 |
| 68 | Ciclopropilmetilo                                 | N-CH <sub>3</sub> | CH=CH <sub>2</sub>    |
| 69 | Propen-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | CH=CH <sub>2</sub>    |
| 70 | Propin-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | CH=CH <sub>2</sub>    |
| 71 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | N-CH <sub>3</sub> | CH=CH <sub>2</sub>    |
| 72 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | N-CH <sub>3</sub> | CH=CH <sub>2</sub>    |
| 73 | Etilo,                                            | NH                | CF <sub>3</sub> 15    |
| 74 | n-Propilo                                         | NH                | CF <sub>3</sub>       |
| 75 | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | NH                | CF <sub>3</sub>       |
| 76 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | NH                | CF <sub>3</sub>       |
| 77 | Ciclopropilmetilo                                 | NH                | CF <sub>3</sub>       |
| 78 | Propen-3-ilo                                      | NH                | CF <sub>3</sub> 20    |
| 79 | Propin-3-ilo                                      | NH                | CF <sub>3</sub>       |
| 80 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | NH                | CF <sub>3</sub>       |
| 81 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | NH                | CF <sub>3</sub>       |
| 82 | Etilo,                                            | N-CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>       |
| 83 | n-Propilo                                         | N-CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>       |
| 84 | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | N-CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub> 25    |
| 85 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | N-CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>       |
| 86 | Ciclopropilmetilo                                 | N-CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>       |
| 87 | Propen-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>       |
| 88 | Propin-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>       |

|     | R <sup>1</sup>                                    | Q                 | R <sup>P</sup>                        |
|-----|---------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|
| 89  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | N-CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>                       |
| 90  | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | N-CH <sub>3</sub> | CF <sub>3</sub>                       |
| 136 | Etilo,                                            | NH                | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 137 | n-Propilo                                         | NH                | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 138 | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | NH                | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 139 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | NH                | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 140 | Ciclopropilmetilo                                 | NH                | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 141 | Propen-3-ilo                                      | NH                | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 142 | Propin-3-ilo                                      | NH                | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 143 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | NH                | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 144 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | NH                | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 145 | Etilo,                                            | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 146 | n-Propilo                                         | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 147 | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 148 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 149 | Ciclopropilmetilo                                 | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 150 | Propen-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |

|     | R <sup>1</sup>                                    | Q                 | R <sup>P</sup>                        |
|-----|---------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------|
| 151 | Propin-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 152 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 153 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> F |
| 154 | Etilo,                                            | NH                | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 155 | n-Propilo                                         | NH                | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 156 | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | NH                | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 157 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | NH                | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 158 | Ciclopropilmetilo                                 | NH                | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 159 | Propen-3-ilo                                      | NH                | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 160 | Propin-3-ilo                                      | NH                | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 161 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | NH                | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 162 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | NH                | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 163 | Etilo,                                            | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 164 | n-Propilo                                         | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 165 | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 166 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 167 | Ciclopropilmetilo                                 | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 168 | Propen-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 169 | Propin-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 170 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 171 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | N-CH <sub>3</sub> | CH(CH <sub>2</sub> F) <sub>2</sub>    |
| 172 | Etilo,                                            | NH                | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>     |
| 173 | n-Propilo                                         | NH                | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>     |
| 174 | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | NH                | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>     |
| 175 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | NH                | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>     |
| 176 | Ciclopropilmetilo                                 | NH                | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>     |
| 177 | Propen-3-ilo                                      | NH                | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>     |
| 178 | Propin-3-ilo                                      | NH                | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>     |
| 179 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | NH                | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>     |
| 180 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | NH                | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>     |
| 181 | Etilo,                                            | N-CH <sub>3</sub> | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>     |

|     | R <sup>1</sup>                                    | Q                 | R <sup>P</sup>                         |
|-----|---------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------|
| 182 | n-Propilo                                         | N-CH <sub>3</sub> | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>      |
| 183 | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   | N-CH <sub>3</sub> | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>      |
| 184 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | N-CH <sub>3</sub> | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>      |
| 185 | Ciclopropilmetilo                                 | N-CH <sub>3</sub> | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>      |
| 186 | Propen-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>      |
| 187 | Propin-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>      |
| 188 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | N-CH <sub>3</sub> | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>      |
| 189 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | N-CH <sub>3</sub> | CF(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>      |
| 190 | Etilo,                                            | NH                | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 191 | n-Propilo                                         | NH                | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 192 | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | NH                | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 193 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | NH                | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 194 | Ciclopropilmetilo                                 | NH                | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 195 | Propen-3-ilo                                      | NH                | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 196 | Propin-3-ilo                                      | NH                | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 197 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | NH                | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 198 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | NH                | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 199 | Etilo,                                            | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 200 | n-Propilo                                         | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 201 | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 202 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 203 | Ciclopropilmetilo                                 | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 204 | Propen-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 205 | Propin-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 206 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 207 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | N-CH <sub>3</sub> | CH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub>       |
| 208 | Etilo,                                            | NH                | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |
| 209 | n-Propilo                                         | NH                | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |
| 210 | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | NH                | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |
| 211 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | NH                | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |
| 212 | Ciclopropilmetilo                                 | NH                | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |

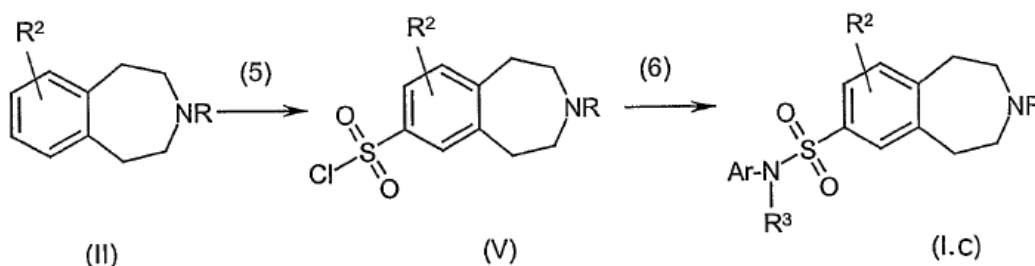
|     | R <sup>1</sup>                                    | Q                 | R <sup>P</sup>                         |
|-----|---------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------|
| 213 | Propen-3-ilo                                      | NH                | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |
| 214 | Propin-3-ilo                                      | NH                | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |
| 215 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | NH                | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |
| 216 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | NH                | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |
| 217 | Etilo,                                            | N-CH <sub>3</sub> | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |
| 218 | n-Propilo                                         | N-CH <sub>3</sub> | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |
| 219 | CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>                   | N-CH <sub>3</sub> | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |
| 220 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>   | N-CH <sub>3</sub> | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |
| 221 | Ciclopropilmetilo                                 | N-CH <sub>3</sub> | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |
| 222 | Propen-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |
| 223 | Propin-3-ilo                                      | N-CH <sub>3</sub> | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |
| 224 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F                 | N-CH <sub>3</sub> | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |
| 225 | CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> F | N-CH <sub>3</sub> | c-CF(CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ) |

c = ciclo

- 15 Los compuestos de la invención se pueden preparar por analogía a la preparación de las 2,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]-1H-azepinas conocidas. Los métodos de preparación se explican en los siguientes esquemas:

El compuesto I.C se puede preparar por ejemplo mediante el proceso mostrado en el Esquema 2:

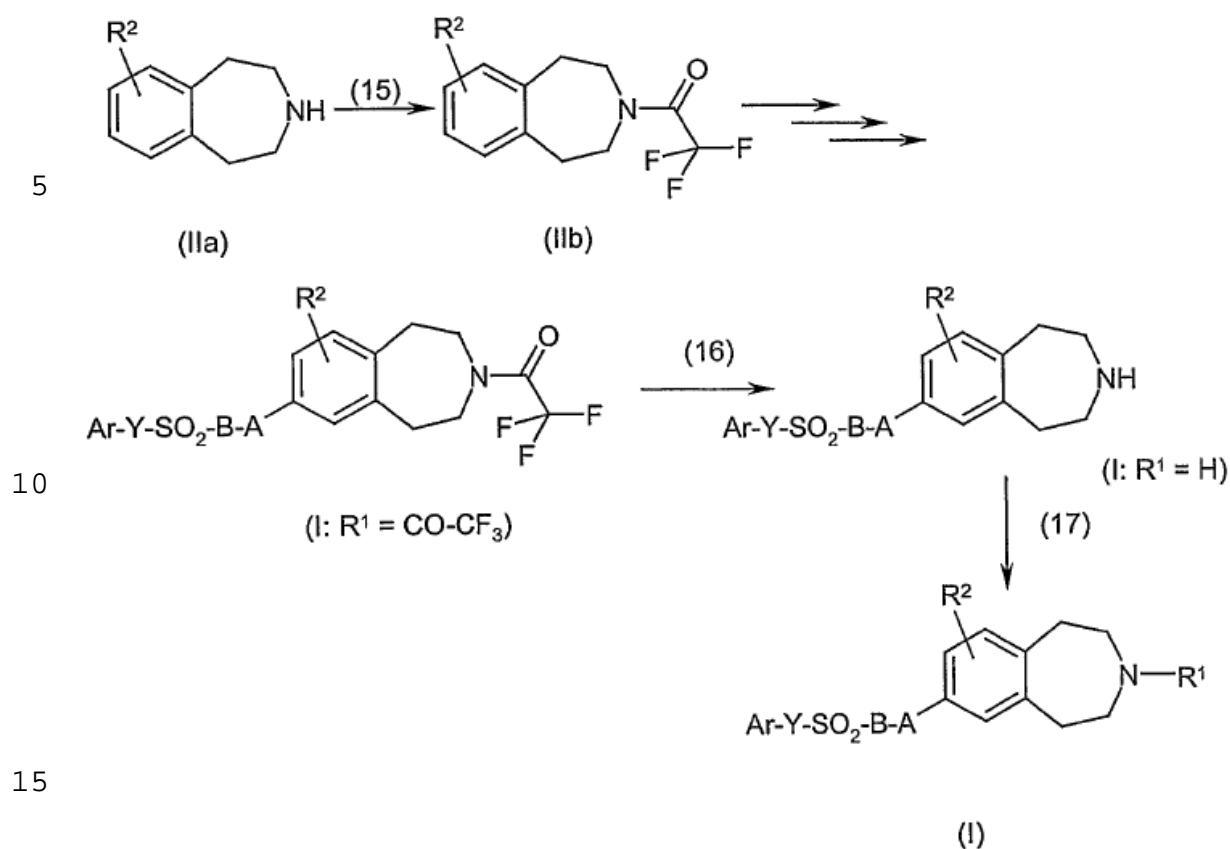
Esquema 2



- 20 En el Esquema 2, R tiene los significados diferentes del hidrógeno, indicados para R<sup>1</sup>. Como se muestra en el Esquema 2, en primer lugar una tetrahidrobenzazepina II sustituida se somete a una sulfo-cloración bajo condiciones usuales propiamente dicha, por ejemplo las condiciones indicadas en J. Med. Chem. 1999, 42, 3315. La 7-clorosulfonyl-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]-1H-azepina V obtenida de esta manera se hace reaccionar entonces con una amina (hetero)aromática Ar-NH-R<sup>3</sup>, dando como resultado el compuesto I.B. (ver J. Med. Chem. 2000, 43, 4363). Si
- 25 el compuesto V de clorosulfonyl se hace reaccionar con una amina heteroaromática primaria Ar-NH<sub>2</sub>, subsecuentemente es posible introducir el grupo R<sup>3</sup> de una manera conocida propiamente dicha, como se establece en el Esquema 1.

- 30 Los compuestos I con R<sup>1</sup> = H se preparan en analogía a los procesos mostrados en el Esquema 2, proporcionando al nitrógeno de la benzazepina IIa un grupo protector, ensamblando subsecuentemente el grupo Ar-NR<sup>3</sup>-SO<sub>2</sub> mediante los procesos mostrados en los Esquemas 2, y subsecuentemente retirando el grupo protector de nuevo. La azepina-nitrógeno en el compuesto I con R<sup>1</sup> = H, obtenida de esta manera, está entonces disponible para reacciones posteriores. Este procedimiento se muestra a manera de ejemplo para el grupo protector de trifluoroacetilo en el Esquema 5.

Esquema 5

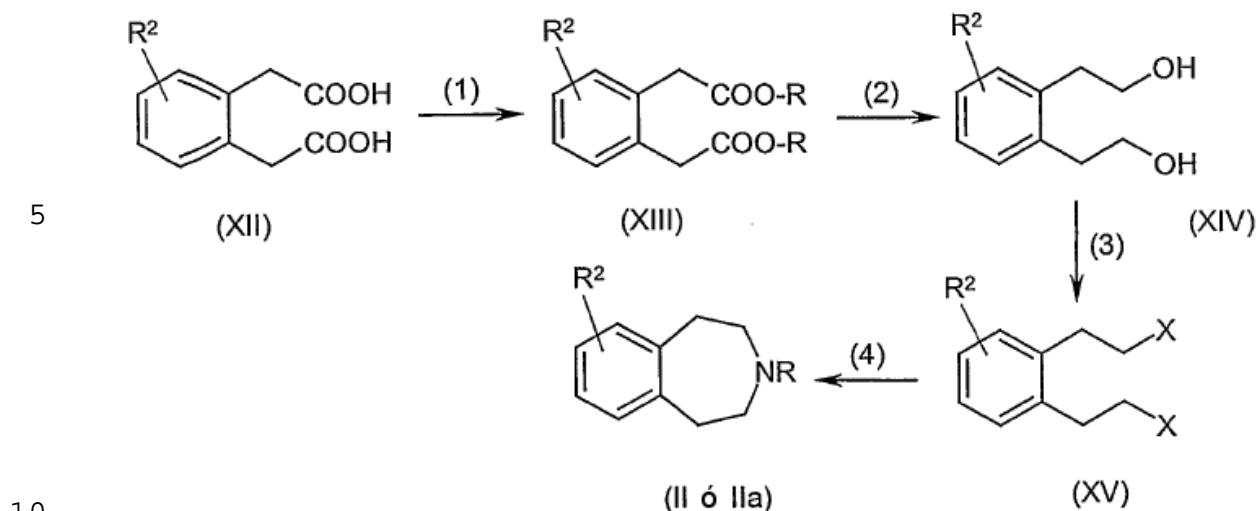


En el paso 15, la benzazepina IIa se hace reaccionar con, por ejemplo, anhídrido trifluoroacético mediante el método descrito en *Synth. Commun.* 1986, 16, 267, dando como resultado la benzazepina IIb protegida con trifluoroacetilo. El compuesto IIb se convierte entonces mediante los procesos descritos en los Esquemas 1 a 4 en el compuesto de la fórmula I' en la cual Ar, Y, B y A tienen los significados antes mencionados. El compuesto I con R<sup>1</sup> = COCF<sub>3</sub> se desprotege subsecuentemente (paso 16), por ejemplo tratándolo con carbonato de metal alcalino, por ejemplo, carbonato de potasio, en una mezcla de agua/alcohol, por ejemplo una mezcla de agua/metanol, mediante el método descrito en *J. Org. Chem.* 1999, 64, 6724. El compuesto I con R<sup>1</sup> = H se puede convertir entonces en el compuesto I con R<sup>1</sup> ≠ en el paso 17 mediante procesos estándar, por ejemplo mediante alquilación con compuestos R<sup>1</sup>-Hal en los cuales Hal es cloro, bromo o yodo, y R<sup>1</sup> es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido o similares. Los compuestos I particularmente preferidos con R<sup>1</sup> = CH<sub>2</sub>-R<sup>1</sup>, se pueden preparar haciendo reaccionar un aldehído de la fórmula R<sup>1</sup>-CHO en la presencia de un agente reductor con el compuesto I con R<sup>1</sup> = H en una aminación reductora, por ejemplo mediante el proceso descrito en *J. Med. Chem.* 1992, 35, 4315.

La preparación de las benzazepinas II y IIa, es conocida de la técnica previa o puede tener lugar en analogía a procesos conocidos, por ejemplo mediante el método mostrado en el Esquema 6. En el Esquema 6, R es alquilo que tiene 1 a 4 átomos C, en particular metilo o etilo. X es un grupo saliente, desplazable nucleofílicamente, por ejemplo, Br, tosilato o, en particular, mesilato. R<sup>1</sup> tiene los significados previos diferentes del hidrógeno.



Esquema 6



15 Para este propósito, un derivado de ácido fenilendiacético de la fórmula XII se convierte de una manera conocida per se en el éster XI de dialquilo, por ejemplo en el éster dimetílico (ver, por ejemplo, Tetrahedron 1989, 45, 4969). El último se puede reducir de una manera conocida per se al diol XIV, por ejemplo con hidruro de litio-aluminio obtenido de esta manera, se convierten entonces en grupos X salientes tales como Br, tosilato o, en particular, mesilato, por ejemplo, mediante el método descrito en J. Org. Chem. 1997, 62, 5982. La reacción del compuesto XV obtenido de esta manera con una amina primaria  $R^1-NH_2$  ó con amoniaco mediante el método descrito en J. Med. Chem. 2000, 43, 3653, lleva entonces a la benzazepina II ó IIa sustituida.

20 A menos que se indique de otra manera, las reacciones descritas anteriormente por lo general se llevan a cabo en un solvente a temperaturas entre la temperatura ambiente y el punto de ebullición del solvente utilizado. Alternativamente, la energía de activación necesaria para la reacción también se puede introducir en la mezcla de reacción por medio de microondas, lo cual ha probado ser particularmente adecuado en el caso de reacciones catalizadas mediante metales de transición (ver Tetrahedron 2001, 57, páginas 9199 et seq., páginas 9225 et seq. para reacciones utilizando microondas, y en donde "Microwaves in Organic Synthesis", André Loupy (Ed.), Wiley-VCH 2002.

25 Los ejemplos de solventes que se pueden utilizar son éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil-terc-butílico o tetrahidrofurano, solventes apróticos, polares, tales como dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, dimetoxietano y acetonitrilo, hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno, cetonas tales como acetona o metil-etil-cetona, halohidrocarburos tales como diclorometano, triclorometano, dicloroetano, ésteres tales como acetato de etilo, butirato de metilo, ácidos carboxílicos tales como ácido acético ó ácido propiónico, y alcoholes tales como metanol, etanol n-propanol, isopropanol o butanol.

30 Si se desea, una base está presente para neutralizar protones liberados en las reacciones. Las bases adecuadas incluyen bases inorgánicas tales como carbonato de sodio ó carbonato de potasio, bicarbonato de sodio ó potasio, también alcoholatos tales como metóxido de sodio, etóxido de sodio, hidruros de metal alcalino tales como hidruro de sodio, y compuestos organometálicos tales como butil-litio ó compuestos de alquilmagnesio, o bases nitrogenadas orgánicas tales como trietilamina ó piridina. Los últimos también pueden servir como solventes al mismo tiempo.

35 El producto crudo se aísla de una manera convencional, por ejemplo filtrando, destilando el solvente ó extrayéndolo de la mezcla de reacción, etc. Los compuestos resultantes se pueden purificar de una manera convencional, por ejemplo mediante la recristalización de un solvente, cromatografía ó conversión a una sal de adición ácida.

40 Las sales de adición ácida se preparan de una manera convencional mezclando la base libre con el ácido apropiado, cuando sea pertinente en solución en un solvente orgánico, por ejemplo un alcohol inferior tal como metanol, etanol ó propanol, un éter tal como éter terc-butílico, éter diisopropílico, una cetona tal como acetona ó metil-etil-cetona, ó un éster tal como acetato etílico.

45 Los compuestos de la invención de la fórmula I generalmente son ligandos altamente selectivos del receptor  $D_3$  de dopamina, los cuales, debido a su baja afinidad con otros receptores tales como los receptores  $D^1$ , receptores  $D^4$ , receptores  $\alpha_1$ - y/o  $\alpha_2$ -adrenérgicos, receptores muscarinérgicos, receptores histamínicos, receptores opiáceos y, en

particular, para receptores D<sub>2</sub> de dopamina, tienen menos efectos secundarios que los agentes neurolépticos clásicos los cuales son antagonistas del receptor D<sub>2</sub>.

La alta afinidad de los compuestos de la invención con los receptores D<sub>3</sub>, se refleja en valores K<sub>i</sub> in vitro, muy bajos, usualmente de menos de 100 nM (nmol/l), en particular de menos de 50 nM, especialmente de menos de 10 nM, más preferiblemente de menos de 5 nM. Las afinidades de enlace para los receptores D<sub>3</sub>, pueden determinarse por ejemplo en los estudios de enlace del receptor a través del desplazamiento de [<sup>125</sup>I]-yodosulprida.

La selectividad K<sub>i</sub>(D<sub>2</sub>)/K<sub>i</sub>(D<sub>3</sub>) de los compuestos de la invención usualmente es al menos de 10, preferiblemente al menos de 30, aún mejor al menos de 50 y en particular ventajosamente al menos de 100. Se pueden llevar a cabo estudios de enlace del receptor en los receptores D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub> por ejemplo a través del desplazamiento de [<sup>3</sup>H]SCH23390, [<sup>125</sup>I]yodosulprida ó [<sup>125</sup>I]espiperona.

Los compuestos, debido a su perfil de enlace, pueden utilizarse para el tratamiento de condiciones las cuales respondan a los ligandos D<sub>3</sub> de dopamina, es decir, los mismos son efectivos para el tratamiento de trastornos o condiciones en los cuales una influencia (modulación) de los receptores D<sub>3</sub> de dopamina, lleve a una mejora en la condición clínica o a la cura del transtorno. Los ejemplos de tales condiciones son trastornos o condiciones del sistema nervioso central.

Trastornos o condiciones del sistema nervioso central significa trastornos que afectan la médula espinal y, en particular, el cerebro. El término "trastorno" en el sentido de conformidad con la invención se refiere a anomalías las cuales usualmente son recurrentes como estados o funciones patológicas y que pueden revelarse en sí mismas en la forma de signos particulares, síntomas y/o disfunciones. El tratamiento de conformidad con la invención puede dirigirse a trastornos individuales, es decir, anomalías o estados patológicos, aunque también es posible para una pluralidad de anomalías, las cuales de modo casual se conectan conjuntamente cuando es apropiado, para combinarse en patrones, es decir, síndromes los cuales se pueden tratar de conformidad con la invención.

Los trastornos que se pueden tratar de conformidad con la invención, incluyen en particular trastornos psiquiátricos y neurológicos. Estos comprenden en particular trastornos orgánicos, trastornos sintomáticos incluidos, tales como psicosis del tipo de reacción exógena, aguda, o psicosis asociadas con una causa orgánica o exógena, por ejemplo, asociadas con trastornos metabólicos, infecciones y endocrinopatías; psicosis endógenas tales como esquizofrenia, y trastornos esquizotípicos y alucinaciones; trastornos afectivos tales como depresiones, estados maníacos y maniaco/depresivos; y formas combinadas de los trastornos descritos anteriormente; trastornos neuróticos y de somatoforma, y trastornos asociados con el estrés; trastornos disociativos, por ejemplo déficits, oscurecimiento y desdoblamiento de la conciencia y desórdenes de la personalidad; trastornos de atención y comportamiento de vigilia/sueño; tales como trastornos del comportamiento y trastornos emocionales que comienzan en la infancia y adolescencia, por ejemplo, hiperactividad en niños, déficits intelectuales, especialmente trastornos de déficit de atención, trastornos de la memoria y conocimiento, por ejemplo deterioros de aprendizaje y memoria (función cognitiva deteriorada), demencia, narcolepsia y trastornos del sueño, por ejemplo síndrome de piernas inquietas; trastornos del desarrollo; estados de ansiedad; delirio; trastornos de la vida sexual, por ejemplo, impotencia masculina; trastornos alimenticios, por ejemplo anorexia o bulimia; adicción; y otros trastornos psiquiátricos indeterminados.

Los trastornos que se pueden tratar de conformidad con la invención, también incluyen parkinsonismo y epilepsia y, en particular, los trastornos afectivos asociados con los mismos.

Los trastornos adictivos incluyen los trastornos psicológicos y desórdenes del comportamiento provocados por el abuso de sustancias psicotrópicas tales como fármacos o narcóticos, y otros trastornos adictivos tales como, por ejemplo, juego obsesivo (trastornos del control de impulsos no clasificados en otra parte). Los ejemplos de sustancias adictivas son: opiáceos (por ejemplo morfina, heroína, codeína); cocaína, nicotina; alcohol; sustancias las cuales interactúen con el complejo del canal de cloruro GABA, sedantes, hipnóticos o tranquilizantes, por ejemplo benzodiazepinas; LSD; cannabináceos; estimulantes psicomotores tales como 3,4-metilendioxi-N-metilanfetamina (Ecstasy); anfetamina y sustancias parecidas a la anfetamina tales como el metilfenidato u otros estimulantes, incluyendo la cafeína. Las sustancias adictivas que requieren particular atención son los opiáceos, cocaína, anfetamina o sustancias parecidas a la anfetamina, nicotina y alcohol.

En vistas al tratamiento de trastornos adictivos, los compuestos de la invención de la fórmula I los cuales son particularmente preferidos, son aquéllos que en sí mismos no tienen efecto psicotrópico. Esto también se puede observar en un experimento en ratas el cual reduce la auto-administración de sustancias psicotrópicas, por ejemplo la cocaína, después de la administración de los compuestos que se pueden utilizar de conformidad con de la invención.

De conformidad con un aspecto adicional de la presente invención, los compuestos de la invención son adecuados para el tratamiento de trastornos cuyas causas puedan al menos en parte ser atribuidas a una actividad anormal de los receptores D<sub>3</sub> de dopamina.

5 De conformidad con otro aspecto de la presente invención, el tratamiento está dirigido en particular a aquellos trastornos que puedan ser influenciados por un enlace de, socios (ligandos) de enlace, de preferencia agregados exógenamente, a los receptores D<sub>3</sub> de dopamina en el sentido de un tratamiento médico, conveniente.

10 Las condiciones que se pueden tratar con los compuestos de la invención, frecuentemente son caracterizadas por un desarrollo progresivo, es decir, los estados descritos anteriormente cambian con el transcurso del tiempo, la severidad usualmente incrementa y, donde es apropiado, los estados posiblemente intercambian u otros estados se agregan a los estados previamente existentes.

15 Los compuestos de la invención se pueden utilizar para tratar un gran número de signos, síntomas y/o disfunciones asociados con los trastornos del sistema nervioso central y, en particular los estados antes mencionados. Estos incluyen por ejemplo una relación distorsionada de la realidad, falta de comprensión y la capacidad de cumplir con las normas sociales, usuales, y demandas de vida, cambios en el comportamiento, cambios en impulsos o necesidades individuales tales como hambre, sueño, sed, etc., y en el humor, trastornos de la memoria y asociación, cambios de la personalidad, especialmente inestabilidad emocional, alucinaciones, alteraciones del ego, incoherencia de pensamiento, ambivalencia, autismo, despersonalización o alucinaciones, ideas delirantes, lenguaje staccato, ausencia de movimiento asociado, marcha de paso corto, postura flexionada del tronco y extremidades, aspecto de máscara, lenguaje monótono, depresión, apatía, espontaneidad deficiente e irresolución, capacidad de asociación reducida, ansiedad, agitación nerviosa, tartamudeo, fobia social, trastornos de pánico, síndromes de ensimismamiento asociados con dependencia, síndromes expansivos, estados de agitación y confusión, disforia, síndromes discínéticos y trastornos de contracción nerviosa, por ejemplo, corea de Huntington, síndrome de Gilles de la Tourette, síndromes de vértigo, por ejemplo vértigo postural, rotacional y vestibular, periférico, melancolía, histeria, hipocondría y similares.

25 Un tratamiento en el sentido de conformidad con la invención incluye no solamente el tratamiento de signos, síntomas y/o disfunciones, agudos o crónicos, sino también un tratamiento preventivo (profilaxis), en particular como recurrencia o profilaxis por eventos. El tratamiento puede ser sintomático, por ejemplo dirigido a la supresión de síntomas. El mismo puede realizarse a corto plazo, dirigirse a plazo medio o también puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo como parte de la terapia de mantenimiento.

30 Los compuestos de la invención preferiblemente son adecuados para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, especialmente para el tratamiento de trastornos afectivos; trastornos neuróticos; trastornos por estrés y trastornos de somatoforma y psicosis y específicamente para el tratamiento de la esquizofrenia y depresión. Debido a su alta selectividad en relación al receptor D<sub>3</sub>, los compuestos I de la invención también son para el tratamiento de desórdenes de la función renal, especialmente de desórdenes de la función renal causados por diabetes mellitus (ver WO 00/67847) y específicamente de nefropatía diabética.

35 El individuo que se va a tratar, preferiblemente un mamífero, en particular un humano o animal agrícola o doméstico, una cantidad efectiva de uno o más compuestos, usualmente formulados de acuerdo con la práctica farmacéutica y veterinaria. Si tal tratamiento es indicado, y la forma a tomar, depende del caso individual y se somete a una evaluación médica (diagnóstico) el cual toma en cuenta los signos, síntomas y/o disfunciones presentes, los riesgos de desarrollar ciertos signos, síntomas y/o disfunciones, y otros factores.

40 El tratamiento usualmente se realiza mediante la administración una vez o más de una vez al día, cuando sea apropiado conjunta o alternativamente con otros ingredientes activos o productos que contienen los ingredientes activos, de modo que se administre a un individuo a tratar una dosis diaria de manera preferible de aproximadamente 0.1 hasta 1000 mg/kg de peso corporal en la administración oral o de aproximadamente 0.1 a 100 mg/kg del peso corporal en administración parenteral.

45 La invención también se refiere a la producción de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de un individuo, preferiblemente un mamífero, en particular un humano o animal agrícola o doméstico. Por consiguiente, los ligandos usualmente se administran en la forma de composiciones farmacéuticas las cuales comprenden un excipiente aceptable farmacéuticamente con al menos un ligando de la invención y, cuando sea apropiado, ingredientes activos adicionales. Estas composiciones se pueden administrar por ejemplo a través de la ruta oral, rectal, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal.

50 Los ejemplos de formulaciones farmacéuticas son formas farmacéuticas sólidas tales como polvos orales, polvos para espolvorear, gránulos, tabletas, especialmente tabletas recubiertas con película, pastillas, saquitos, capsuletas, tabletas recubiertas con azúcar, cápsulas tales como cápsulas de gelatina dura y blanda, supositorios o formas farmacéuticas, vaginales, formas farmacéuticas semisólidas, formas tales como ungüentos, cremas, hidrogeles,

55

pastas o parches, y formas farmacéuticas, líquidas, tales como soluciones, emulsiones, especialmente emulsiones de aceite-en-agua, suspensiones, por ejemplo lociones, preparaciones para inyección e infusión, gotas para los ojos y gotas para los oídos. También se pueden utilizar dispositivos de suministro implantados para administrar los inhibidores de la invención. Una posibilidad adicional también es utilizar liposomas o microesferas.

- 5 Las composiciones se producen mezclando o diluyendo los inhibidores de la invención usualmente con un excipiente. Los excipientes pueden ser materiales sólidos, semisólidos ó líquidos, los cuales sirvan como vehículo, portador o medio para el ingrediente activo.

10 Los excipientes adecuados se listan en las monografías farmacéuticas, relevantes. Las formulaciones adicionalmente pueden comprender portadores aceptables farmacéuticamente o excipientes convencionales tales como lubricantes, agentes humectantes, agentes de emulsión y suspensión; conservadores, antioxidantes, anti-irritantes; agentes quelantes; auxiliares para el recubrimiento de tabletas; estabilizadores de emulsión; formadores de película; formadores de gel; agentes para enmascarar olores; sabores de enmascaramiento, resinas; hidrocoloides, solventes; agentes de solubilización; neutralizadores; promotores de permeación, pigmentos; compuestos de amonio cuaternario; agentes de re-engrasado y engrasado; ungüento, bases de crema o aceite; 15 derivados de silicona; auxiliares de propagación; estabilizadores; esterilizantes; bases para supositorio; excipientes para tabletas, tales como aglutinantes, agentes de relleno, lubricantes, agentes de desintegración o recubrimientos; propulsantes; desecantes; opacificantes; espesantes; ceras; plastificantes; aceites blancos. Un arreglo concerniente a esto se basa en el conocimiento del experto según se establece por ejemplo en Fiedler, H.P., Lexikon der 20 Hilfsstoffe für Pharmacie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4a edición, Aulendorf: ECV-Editio-Cantor-Verlag, 1996.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención adicionalmente aunque no se entenderán como restrictivos.

#### A. Preparación de los compuestos de la invención de la fórmula I

25 Las propiedades espectrales de resonancia magnética nuclear (NMR) se refieren a los cambios químicos ( $\delta$ ) expresados en partes por millón (ppm). El área relativa para los cambios en el espectro  $^1\text{H}$  NMR, corresponde al número de átomos de hidrógeno para un tipo funcional, particular, en la molécula. La naturaleza del cambio en términos de multiplicidad se indica como singulete (s), singulete amplio (s. br.), doblete (d), doblete amplio (d br.), triplete (t), triplete amplio (t br.), cuarteto (q), quinteto (quint.), multiplete (m).

MS representa espectro de masa.

#### I. Preparación de las benzazepinas sustituidas de la fórmula general II ó IIa

30 Preparación del ejemplo 1:3 Propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina

##### 1.1 o-Fenilendiacetato de metilo

35 Se disolvieron 26 g (133.9 mmoles) de ácido o-fenilendiacético en 17 ml de metanol bajo atmósfera de nitrógeno: se agregaron gota a gota al mismo 25 ml (344 mmoles) de cloruro de tionilo a temperatura ambiente en el transcurso de 45 minutos, durante los cuales la temperatura ocasionalmente se elevó a 50°C. Después de 1 hora, la solución de reacción se mezcló con 100 ml de solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con éter dietílico. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. Rendimiento: 27.7 g (99% de teoría).

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.2 (s, 4H); 3.7 (s, 4H); 3.6 (s, 6H).

##### 1.2 1,2-Bis(2-hidroxiethyl)benzeno

40 Se agregaron gota a gota 200 ml de tetrahidrofurano a 20 g (527 mmoles) de hidruro de litio-aluminio bajo atmósfera de nitrógeno durante el enfriamiento en hielo. Se disolvieron 27.7 g (133.6 mmoles) de o-fenilendiacetato de metilo en 120 ml de tetrahidrofurano y se agregaron gota a gota a la solución de reacción en el transcurso de 45 minutos, manteniendo la temperatura a entre 5 y 10°C. Después de unos 10 minutos adicionales, la solución de reacción se mezcló con 80 ml de una mezcla 1:1 (v/v) de agua y tetrahidrofurano durante el enfriamiento en hielo. La suspensión viscosa resultante se diluyó con 100 ml de diclorometano y se ajustó a pH 4-6 con ácido clorhídrico concentrado, y el 45 sólido precipitado se filtró con succión. El filtrado se evaporó, disolvió en 400 ml de éter dietílico, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. Rendimiento: 22.2 g (99% de teoría).

$^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.2 (s, 4H); 3.9 (m, 4H); 3.0 (m, 4H); 2.4 (m, 2H).

##### 1.3 1,2-Bis-(2-metilsulfoniloxietil)benzeno

5 Se disolvieron 13.41 g (80.7 mmoles) de 1,2-bis(2-hidroxietil)benceno y 33.7 ml (242 mmoles) de trietilamina en 300 ml de diclorometano bajo una atmósfera de nitrógeno. Durante el enfriamiento en hielo, se agregaron gota a gota 18 ml (231.5 mmoles) de cloruro de metansulfonilo en el transcurso de 10 minutos. Después de unos 10 minutos adicionales, la solución de reacción se extrajo con 2 x 75 ml de agua. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Rendimiento: 25.9 g (99% de teoría).

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.2 (s, 4H); 4.4 (m, 4H); 3.1 (m, 4H); 2.9 (s, 6H).

#### 1.4 3-Propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepina

10 Se disolvieron 22.6 g (70.1 mmoles) de 1,2-bis(2-metilsulfoniloetil)benceno en 28.8 ml (350.5 mmoles) de *n*-propilamina y se agitaron a temperatura ambiente durante 48 horas. La solución de reacción se mezcló con 150 ml de éter dietílico y se extrajo con 2 x 25 ml de agua. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Rendimiento: 14.6 g (84% de teoría).

Los compuestos II Nos. 2 a 6 indicados en la Tabla 2 más abajo, se prepararon de manera análoga a los ejemplos 2 a 6.

#### Ejemplo de preparación 7: 2,3,4,5-Tetrahidro-1*H*-3-benzacepina

##### 15 Método A

20 Se disolvieron 11.55 g (48.66 mmoles) de 3-bencil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepina en 100 ml de etanol, 300 ml de agua y 8 ml de ácido clorhídrico concentrado. Luego se agregaron 622 mg (0.59 mmoles) de paladio en carbón activado (10%), y la mezcla se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 48 horas. El catalizador se filtró y lavó con etanol y agua. El etanol se evaporó, y la fase acuosa se volvió alcalina con solución de hidróxido de sodio concentrada al 50% y se extrajo 3 x con 80 ml de éter dietílico cada vez. La fase acuosa se saturó con cloruro de sodio y se extrajo de nuevo 4 x con 50 ml de éter dietílico cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron. Rendimiento: 6.8 g (95% de teoría).

##### Método B

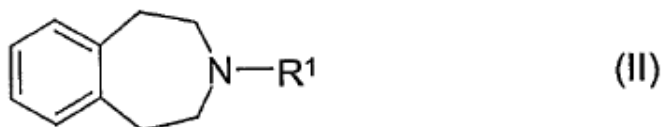
25 Se agitaron 32.66 g (89.15 mmoles) de 1,2-bis(2-metilsulfoniloetil)benceno en 320 ml de etanol a 80°C en un microondas durante 10 minutos y se enfriaron. Luego se agregaron 320 ml de solución acuosa de hidróxido de amonio, concentrada al 25%, y la mezcla se agitó a 80°C en el microondas durante 30 minutos. El solvente se evaporó para el tratamiento. La fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo dos veces con 100 ml de éter dietílico cada vez. La fase acuosa se volvió alcalina con solución de hidróxido de sodio, concentrada al 50%, y se extrajo varias veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua, se secaron y evaporaron. Rendimiento: 10.25 g (73% de teoría).

#### Ejemplo de preparación 8: 3-(Ciclohexilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepina

35 Se agregaron 2.16 g (10.2 mmoles) de acetoxiborohidruro de sodio a 1 g (6.8 mmoles) de 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepina y 0.84 ml (6.8 mmoles) de ciclohexancarbaldehído, se disolvió en 30 ml de diclorometano y 0.39 ml (6.8 mmoles) de ácido acético, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La solución resultante se mezcló con diclorometano y se lavó una vez cada una con solución de hidróxido de sodio 1 molar, agua y solución saturada de cloruro de sodio. La fase orgánica se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó.

Los compuestos II No. 9 indicados en la Tabla 2 más abajo, se prepararon de manera análoga al Ejemplo de preparación 9.

Tabla 2:



5

10

15

20

25

30

35

| Comp. II No. | R <sup>1</sup>                                      | MS, <sup>1</sup> H-NMR, m.p.                                                                                                                     |
|--------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1            | n-Propilo                                           | MS [m+1]: 190<br><sup>1</sup> H-NMR (360 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.1 (m, 4H); 2.9 (m, 4H); 2.7 (m, 4H); 2.5 (m, 2H); 1.5 (m, 2H); 0.9 (m, 3H). |
| 2            | Ciclopropilo                                        | MS [m+1]: 188<br><sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 7.1 (m, 4H); 2.9-2.8 (m, 8H); 1.8 (m, 1H); 0.5 (m, 6H).                       |
| 3            | Ciclopentilo                                        | MS [m+1]: 216                                                                                                                                    |
| 4            | 1-Etilpropilo                                       | MS [m+1]: 218                                                                                                                                    |
| 5            | Metilo                                              | MS [m+1]: 162                                                                                                                                    |
| 6            | Fenilo-CH <sub>2</sub> -                            | MS [m+1]: 238                                                                                                                                    |
| 7            | H                                                   | MS [m+1]: 148                                                                                                                                    |
| 8            | Ciclohexilo-CH <sub>2</sub> -                       | MS [m+1]: 244                                                                                                                                    |
| 9            | CF <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> - | MS [m+1]: 244                                                                                                                                    |

## II. Preparación de los compuestos de la invención de la fórmula general I

**Ejemplo 1: N-(4-[(3-Propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-il)amino]sulfonil)fenil)acetamida (no de acuerdo con la invención)**

Se disolvieron 400 mg (1.96 mmoles) de 3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-amina y 1.86 mmoles de 4-cloruro de acetilaminobencensulfonilo en 20 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, se agregaron gota a gota 0.82 ml (5.87 mmoles) de trietilamina, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de que se evaporó el solvente, se agregaron 20 ml de agua, y la mezcla se acidificó con 1 mol de ácido clorhídrico y se extrajo con 50 ml de éter dietílico. La fase acuosa se volvió básica a pH 9-10 con 1 mol de solución de hidróxido de sodio y luego se extrajo con éter dietílico. El residuo obtenido después del secado con sulfato de sodio y después de la remoción del solvente, se convirtió al clorhidrato con ácido clorhídrico etéreo. Rendimiento: 280 mg (35% de teoría).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.3 (s, 1H); 9.9 (bs, 1H); 7.7 (d, 2H); 7.6 (d, 2H); 6.9 (d, 1H); 6.8 (m, 2H); 2.7 (m, 4H), 2.5-2.4 (m, 4H); 2.3 (t, 2H); 2.1 (s, 3H); 1.5 (q, 2H); 0.8 (t, 3H).

MS [m+1]: 402.

Los siguientes compuestos I.A de los Ejemplos 2 a 30, se prepararon de manera análoga.

**Ejemplo 2: *N*-(3-Propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-4-trifluorometoxi-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

5 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.2 (bs, 1H); 7.8 (d, 2H); 7.6 (d, 2H); 7.0 (d, 1H); 6.8 (m, 2H); 2.7 (m, 4H); 2.5-2.4 (m, 4H); 2.3 (t, 2H); 1.4 (q, 2H); 0.8 (t, 3H).

MS [m+1]: 429

**Ejemplo 3: 4-Cloro-*N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

10 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.4 (bs, 1H); 7.7 (d, 2H); 7.6 (d, 2H); 7.0 (d, 1H); 6.8 (m, 2H); 3.2 (m, 2H); 2.7 (m, 4H); 2.5-2.4 (m, 4H); 1.5 (m, 2H); 0.8 (t, 3H).

MS [m+1]: 379

**Ejemplo 4: Clorhidrato de *N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-4-vinilbencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

15 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.5 (bs, 1H); 10.3 (s, 1H); 7.7 (d, 2H); 7.6 (d, 2H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 6.8 (dd, 1H); 6.0 (d, 1H); 5.4 (d, 1H); 3.6 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.0 (m, 2H); 2.9 (m, 4H); 1.7 (m, 2H); 0.9 (t, 3H).

MS [m+1]: 371

**Ejemplo 5: Clorhidrato de 4-etil-*N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

MS [m+1]: 373

20 **Ejemplo 6: Clorhidrato de *N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.6 (s, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 3.6 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.0 (m, 2H); 2.9 (m, 4H); 1.7 (m, 2H); 0.9 (t, 3H).

MS [m+1]: 413

25 **Ejemplo 7: Clorhidrato de 4-*tert*-butil-*N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.7 (bs, 1H); 10.3 (s, 1H); 7.7 (d, 2H); 7.6 (d, 2H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.0 (m, 2H); 2.9 (m, 4H); 1.7 (m, 2H); 1.3 (s, 9H); 0.9 (t, 3H).

MS [m+1]: 401

30 **Ejemplo 8: Clorhidrato de 4-isopropil-*N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 12.4 (bs, 1H); 7.7 (d, 2H); 7.5 (s, 1H); 7.3 (m, 3H); 7.0 (m, 2H); 3.8 (m, 2H); 3.0 (m, 1H); 2.8 (m, 2H); 1.9 (m, 2H); 1.6 (m, 4H); 1.3 (d, 6H); 1.0 (t, 3H).

MS [m+1]: 387

35 **Ejemplo 9: Clorhidrato de *N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.8 (bs, 1H); 10.3 (s, 1H); 7.8 (d, 2H); 7.6 (m, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.1 (d, 1H); 6.9 (s, 1H); 6.8 (d, 1H); 3.6 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.0 (m, 2H); 2.8 (m, 2H); 1.7 (m, 2H); 0.9 (t, 3H).

**Ejemplo 10:** 4-Acetil-*N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.0 (d, 2H); 7.8 (d, 2H); 6.9 (d, 1H); 6.8 (s, 1H); 6.7 (d, 1H); 2.8 (m, 4H); 2.7 (s, 3H); 2.6 (m, 4H); 2.4 (m, 2H); 1.5 (m, 2H); 0.9 (t, 3H).

5 MS [m+1]: 387

**Ejemplo 11:** Trifluoroacetato de 4-metil-*N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

MS [m+1]: 359

10 **Ejemplo 12:** Trifluoroacetato de 2,4,6-trimetil-*N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

MS [m+1]: 387

**Ejemplo 13:** Trifluoroacetato de 4-butil-*N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

MS [m+1]: 401

15 **Ejemplo 14:** Trifluoroacetato de 4-(1,1-dimetilpropil-*N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

MS [m+1]: 415

**Ejemplo 15:** Trifluoroacetato de 3-cloro-4-metil-*N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

20 MS [m+1]: 393

**Ejemplo 16:** Trifluoroacetato de 4-metoxi-*N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

MS [m+1]: 375

25 **Ejemplo 17:** Trifluoroacetato de *N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)naftalen-2-sulfonamida (no de acuerdo con la invención)

MS [m+1]: 395

**Ejemplo 18:** Trifluoroacetato de 2,4-Dicloro-*N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

MS [m+1]: 414

30 **Ejemplo 19:** Trifluoroacetato de 4-bromo-*N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

MS [m+1]: 423

**Ejemplo 20:** Trifluoroacetato de 4-bromo-2-metil-*N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

35 MS [m+1]: 437

**Ejemplo 21:** Trifluoroacetato de *N*-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-5-clorotiofen-2-sulfonamida (no de acuerdo con la invención)

MS [m+1]: 385



**Ejemplo 22: Trifluoroacetato de N-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-il)-2,5-diclorotiofen-2-sulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

MS [m+1]: 419

5 **Ejemplo 23: Clorhidrato de N-(3-ciclopropil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-il)-4-(trifluorometoxi)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 11.8 (bs, 1H); 8.2 (s, 1H); 7.9 (d, 2H); 7.3 (d, 2H); 6.9 (m, 2H); 3.8 (m, 2H); 3.7 (m, 2H); 2.8 (m, 2H); 2.7 (m, 2H); 2.5 (m, 1H); 1.8 (m, 2H); 1.7 (m, 2H).

MS [m+1]: 427

10 **Ejemplo 24: N-(3-Ciclopentil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-il)-4-(trifluorometoxi)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.8 (d, 2H); 7.3 (m, 2H); 7.0 (d, 1H); 6.8 (m, 2H); 2.8 (m, 5H); 2.6 (m, 4H); 1.9 (m, 2H); 1.7 (m, 2H); 1.5 (m, 2H); 1.4 (m, 2H).

MS [m+1]: 455

15 **Ejemplo 25: Clorhidrato de N-[3-(ciclohexilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometoxi)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.5 (s, 1H); 9.9 (bs, 1H); 7.9 (d, 2H); 7.6 (d, 2H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 3.6 (m, 2H); 3.3 (m, 6H); 2.9 (m, 2H); 1.7 (m, 6H); 1.3 (m, 2H); 1.2 (m, 1H); 1.0 (m, 2H).

MS [m+1]: 483

20 **Ejemplo 26: N-[3-(Ciclohexilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.9 (d, 2H); 7.7 (d, 2H); 7.0 (d, 1H); 6.8 (m, 2H); 2.8 (m, 4H); 2.5 (m, 4H); 2.2 (m, 2H); 1.8 (m, 6H); 1.5 (m, 1H); 1.3 (m, 2H); 0.9 (m, 2H).

MS [m+1]: 467

25 **Ejemplo 27: Clorhidrato de N-[3-(1-etilpropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometoxi)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.5 (s, 1H); 10.1 (bs, 1H); 7.9 (d, 2H); 7.5 (d, 2H); 7.1 (d, 2H); 6.9 (m, 2H); 3.5 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.2 (m, 1H); 3.0 (m, 2H); 2.8 (m, 2H); 1.9 (m, 2H); 1.5 (m, 2H); 1.0 (m, 6H).

MS [m+1]: 457

30 **Ejemplo 28: Clorhidrato de N-[3-(1-Etilpropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometoxi)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.5 (s, 1H); 10.2 (bs, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 2H); 3.5 (m, 4H); 3.1 (m, 1H); 3.0 (m, 2H); 2.9 (m, 2H); 1.9 (m, 2H); 1.5 (m, 2H); 1.0 (m, 6H).

MS [m+1]: 441

35 **Ejemplo 29: Clorhidrato de 4-(trifluorometoxi)-N-[3-(3,3,3-trifluoropropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-il]-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 13.0 (s, 1H); 8.1 (s, 1H); 7.9 (d, 2H); 7.3 (d, 2H); 7.0 (m, 3H); 3.8 (m, 4H); 3.3 (m, 2H); 3.0 (m, 2H); 2.8 (m, 4H).

MS [m+1]: 483

**Ejemplo 30: 4-(Trifluorometil)-N-[3-(3,3,3-trifluoro-propil)-2,3,4,5-benzacepin-7-il]bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 7.9 (d, 2H); 7.7 (d, 2H); 7.0 (d, 1H); 6.9 (s, 1H); 6.8 (d, 1H); 6.6 (bs, 1H); 2.8 (m, 4H); 2.7 (m, 2H); 2.6 (m, 4H); 2.3 (m, 2H).

5 MS [m+1]: 467

**Ejemplo 31: Trifluoroacetato de 4-isopropil-N-metil-N-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-il)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

10 Se introdujeron 21.5 mg (0.45 mmoles) de hidruro de sodio bajo una atmósfera de nitrógeno en 4 ml de tetrahidrofurano, se agregaron 144 mg (0.37 mmoles) de 4-isopropil-N-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-il)bencensulfonamida, y la mezcla se agitaron a temperatura ambiente durante 15 minutos. Luego 23 µl (0.37 mmoles) de yoduro de metilo, y la mezcla se agito toda la noche. El solvente se evaporó, el residuo se absorbió en agua, y la fase acuosa a un pH de pH 10-11. Esto fue seguido por extracción con éter dietílico varias veces, secado con sulfato de magnesio, filtración y evaporación. El residuo se purificó por HPLC y se liofilizó. Rendimiento: 13 mg (7% de teoría).

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.8 (bs, 1H); 7.5 (d, 2H); 7.3 (d, 2H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 3.8 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 3.2 (s, 3H); 3.1-2.8 (m, 5H); 2.4 (m, 2H); 1.3 (d, 6H); 1.1 (t, 3H).

MS [m+1]: 401

El compuesto en el Ejemplo 32 se preparó de manera análoga.

**Ejemplo 32: de N-metil-N-(3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-il)-4-trifluorometoxi-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

20 MS [m+1]: 443

**Ejemplo 33: Clorhidrato de N-fenil-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-sulfonamida**

33.1 Cloruro de 3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-sulfonilo

25 Se introdujeron 4.3 ml (64.57 mmoles) de ácido clorosulfónico en un matraz bajo una atmósfera de nitrógeno y, a una temperatura de 5-15°C, se agregaron 2.7 g (12.84 mmoles) de 3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina y se agitó durante el enfriamiento en hielo durante 1 hora. La solución de reacción se agregó entonces a 75 g de hielo y se extrajo con 2 x 50 ml de diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución de cloruro de sodio saturado, se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. Rendimiento: 1.25 g (31% de teoría).

MS [m+1]: 288

30 33.2 Clorhidrato de N-fenil-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-sulfonamida

35 250 mg (0.79 mmoles) de cloruro de 3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-sulfonilo y 0.79 mmoles de anilina, se disolvieron en 10 ml de tetrahidrofurano y se agitaron con 0.41 ml (2.40 mmoles) de diisopropiletilamina a temperatura ambiente durante 5 minutos. El tetrahidrofurano se evaporó, y el residuo se mezcló con 5 ml de aguay se extrajo con 20 ml de acetato de etilo. El residuo obtenido después del secado con sulfato de sodio y después de la remoción del solvente se convirtió en el clorhidrato con ácido clorhídrico etéreo.

Rendimiento: 56 mg (17% de teoría)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.6 (bs, 1H); 10.4 (s, 1H); 7.7 (m, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.4 (d, 1H); 7.2 (m, 2H); 7.1 (m, 2H); 7.0 (m, 1H); 3.7 (m, 2H); 3.4 (m, 4H); 3.1 (m, 4H); 1.7 (m, 2H); 0.9 (t, 3H).

MS [m+1]: 345

40 Los compuestos de los Ejemplos 34 y 35 se prepararon de manera análoga.

**Ejemplo 34: Clorhidrato de N-metil-N-fenil-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-sulfonamida**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.8 (bs, 1H); 7.5 (m, 2H); 7.4 (m, 2H); 7.3 (m, 2H); 7.1 (m, 2H); 3.7 (m, 2H); 3.5 (m, 4H); 3.2 (s, 3H); 3.1 (m, 2H); 3.0 (m, 2H); 1.8 (m, 2H); 0.9 (t, 3H).

MS [m+1]: 359

5 **Ejemplo 35: Clorhidrato de 3-propil-N[4-(trifluorometoxi)-fenil]-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-sulfonamida**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.6 (bs, 1H); 7.7 (m, 1H); 7.6 (d, 1H); 7.4 (d, 1H); 7.3 (d, 2H); 7.2 (d, 2H); 3.7 (m, 2H); 3.2-3.0 (m, 8H); 1.7 (m, 2H); 0.9 (t, 3H).

MS [m+1]: 429

**Ejemplo 36: 7-(4-Isopropilbencensulfonilmetil)-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina**

10 36.1 3-Propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-carboxilato de metilo

Se agregaron 2.99 g (22.43 mmoles) de tricloruro de aluminio a 1.9 g (7.48 mmoles) de 3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina y 1.29 ml (14.95 mmoles) de cloruro de oxalilo en 40 ml de diclorometano bajo una atmósfera de nitrógeno a 0-5°C y luego se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se agregaron 2 ml de metanol, y la agitación se continuó durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró y el residuo se mezcló con 25 ml de agua y se extrajo con 25 ml de éter dietílico. La fase acuosa se saturó entonces con cloruro de sodio y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron. Rendimiento: 720 mg (36% de teoría)

15

MS [m+1]: 248

36.2 (3-Propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-il)metanol

20 Se disolvieron 720 mg (2.67 mmoles) de 3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-carboxilato de metilo en 10 ml de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno y, a 0-5°C, se agregaron en porciones 202 mg (5.34 mmoles) de hidruro de litio-aluminio. Después de agitación durante 1 hora, la mezcla de reacción se preparó y luego se empleó en la siguiente reacción.

MS [m+1]: 220

25 36.3 7-Clorometil-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina

Se disolvieron 180 mg (0.82 mmoles) de (3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepin-7-il)metanol en 25 ml de diclorometano bajo una atmósfera de nitrógeno, y se agregaron 0.34 ml (2.46 mmoles) de trietilamina. Luego, se agregaron 0.19 ml (2.46 mmoles) de cloruro de metansulfonilo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo dos veces con 10 ml de solución acuosa de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó. Rendimiento: 175 mg (77% de teoría).

30

MS [m+1]: 238

36.4 7-(4-Isopropilfenilsulfanilmetil)-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina

Se disolvieron 175 mg (0.64 mmoles) de 7-clorometil-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina y 116 mg (0.76 mmoles) de (4-isopropil)tiofenol en 5 ml de dimetilformamida bajo atmósfera de nitrógeno, se agregaron 189 mg (1.52 mmoles) de carbonato de potasio, y la mezcla se agitó a 50°C durante 1 hora. Luego se agregaron 30 ml de agua, y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo dos veces con 25 ml de éter dietílico cada vez. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, evaporaron y agitaron con 30 ml de éter dietílico. Los cristales que se separaron, se filtraron con succión. Rendimiento: 32 mg (11% de teoría)

35

MS [m+1]: 354

40 36.5 Clorhidrato de 7-(4-isopropilbencensulfonilmetil)-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina

Se disolvieron 32 mg (0.07 mmoles) de 7-(4-isopropilfenilsulfanilmetil)-3-propil-2,3,4,5-tetrahidro-1H-3-benzacepina en 1 ml de metanol durante el enfriamiento en hielo. Se disolvieron 66.5 mg (0.11 mmoles) de oxona en 1 ml de agua y se agregaron gota a gota a la solución de reacción al mismo tiempo que una solución de hidróxido de sodio 1N de modo que el pH se mantuviera a 2-3. La solución de reacción se agitó entonces a temperatura ambiente toda

la noche. La solución de reacción se volvió entonces alcalina (pH ~ 10) y se extrajo dos veces con 25 ml de éter dietílico cada vez. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron entonces con 20 ml de agua, y las fases orgánicas se extrajeron entonces con 20 ml de agua, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en 10 ml de éter dietílico y se mezcló con solución de clorhidrato etéreo. El sólido precipitado se filtró con succión y se secó. Rendimiento: 16 mg (48% de teoría).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.8 (bs, 1H); 7.7 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.2 (d, 1H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 4.2 (s, 2H); 3.9 (m, 2H); 3.7 (m, 2H); 3.0 (m, 1H); 2.9-2.8 (m, 6H); 1.9 (m, 2H); 1.3 (d, 6H); 1.0 (t, 3H).

MS [m+1]: 386

10 **Ejemplo 37: *N*-[3-(Trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

37.1 3-(Trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepina

Se mezclaron 9.42 ml (67.74 mmoles) de anhídrido trifluoroacético con 60 ml de diclorometano bajo una atmósfera de nitrógeno a -20°C. Se disolvieron 6.77 g (45.16 mmoles) de 2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepina en 40 ml de diclorometano y se agregaron lentamente gota a gota a una temperatura constante de -20°C. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente en el transcurso de 12 horas. Luego se agregaron 100 ml de agua con hielo y la mezcla de reacción se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron.

Rendimiento: 10.82 g (98% de teoría)

MS [m+1]: 244

20 37.2 7-Nitro-3-(trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepina

Se agregaron en porciones 4.262 g (42.15 mmoles) de nitrato de potasio a 9.32 g (38.32 mmoles) de 3-(trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepina, se disolvieron en 40 ml de ácido sulfúrico concentrado, durante el enfriamiento en hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. La solución de reacción se mezcló entonces con hielo y se extrajo 2 x cada una con éter dietílico y acetato etílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron.

Rendimiento: 11.99 g (99% de teoría)

MS [m+1]: 289

37.3 3-(Trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-amina

Se disolvieron 11.99 g (37.94 mmoles) de 7-nitro-3-(trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepina en una mezcla de solventes compuesta de 15 ml cada uno de etanol y acetato etílico, se agregaron 885 mg (0.83 mmoles) de paladio en carbón activado (10%), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 10 horas. El catalizador se filtró entonces y el filtrado se evaporó. Rendimiento: 10.53 g (76% de teoría).

MS [m+1]: 259

37.4 *N*-[3-(Trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)bencensulfonamida

Se disolvió 1 g (2.68 mmoles) de 3-(trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-amina y 947 mg (3.87 mmoles) de cloruro de 4-(trifluorometil)bencensulfonilo en 20 ml de tetrahidrofurano a temperatura ambiente, y se agregaron gota a gota 1.62 ml de (11.62 mmoles) de trietilamina a la solución, la cual se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después de la evaporación del solvente, se agregaron 20 ml de agua y acidificaron con 1 mol de ácido clorhídrico, y la fase acuosa se extrajo con 50 ml de éter dietílico. El residuo obtenido después del secado con sulfato de sodio y después de la remoción del solvente, se separó mediante cromatografía de columna (ciclohexano/acetato de etilo 6:1).

Rendimiento: 590 mg (46% de teoría)

MS [m+1]: 467

Los compuestos de los Ejemplos 38 y 39 se prepararon de manera análoga:

**Ejemplo 38: *N*-[3-(Trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometoxi)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

MS [m+1]: 483

**5 Ejemplo 39: 4-Isopropil-*N*-[3-(trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.7 (d, 2H); 7.3 (d, 2H); 7.0 (m, 1H); 6.8 (m, 1H); 6.6 (s, 1H); 3.7 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 2.9 (m, 5H); 1.2 (d, 6H).

MS [m+1]: 441

**10 Ejemplo 40: *N*-(2,3,4,5-Tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-4-(trifluorometil)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

Se disolvieron 2 g (3.84 mmoles) de *N*-[3-(trifluoroacetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida del Ejemplo 37, en 20 ml de metanol, se agregaron 1.666 g (12.05 mmoles) de carbonato de potasio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas. El solvente se evaporó, el residuo se mezcló con 75 ml de agua, y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico. Las fases orgánicas se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron. Rendimiento: 1.43 g (92% de teoría).

15 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.9 (d, 2H); 7.7 (d, 2H); 7.0 (m, 1H); 6.9 (m, 2H); 3.7 (bs, 2H); 2.9 (m, 4H); 2.8 (m, 4H).

MS [m+1]: 371

Los compuestos de los Ejemplos 41 y 42 se prepararon de manera análoga:

**20 Ejemplo 41: *N*-(2,3,4,5-Tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-4-(trifluorometoxi)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.8 (d, 2H); 7.3 (d, 2H); 7.0 (d, 1H); 6.8 (m, 2H); 3.3 (bs, 2H); 3.0 (m, 4H); 2.9 (m, 2H); 2.8 (m, 2H).

MS [m+1]: 387

**25 Ejemplo 42: 4-Isopropil-*N*-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 7.7 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 6.9 (d, 1H); 6.8 (m, 2H); 3.0 (m, 1H); 2.7 (bs, 8H); 1.2 (d, 6H).

MS [m+1]: 345

**Ejemplo 43: Clorhidrato de *N*-[3-(2-metilbutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencen-sulfonamida (no de acuerdo con la invención)****30 Método A**

Se disolvieron 48.5 mg (0.54 mmoles) de 2-metilbutiraldehído se disolvieron en 10 ml de diclorometano, y 30 µl (0.54 mmoles) de ácido acético glacial, 200 mg (0.54 mmoles) de *N*-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-4-(trifluorometil)bencensulfonamida y se agregaron sucesivamente 172 mg (0.81 mmoles) de trisacetoxiborohidruo de sodio, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se evaporó, y el residuo se absorbió en agua y se extrajo con éter dietílico. El residuo obtenido después del secado con sulfato de sodio y después de la remoción del solvente se convirtió en el clorhidrato con ácido clorhídrico etéreo. Rendimiento: 340 mg (62% de teoría).

35 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.6 (s, 1H); 10.0 (bs, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 3.6 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.0 (m, 1H); 3.0 (m, 5H); 1.9 (m, 1H); 1.5 (m, 1H); 1.2 (m, 1H); 1.0 (d, 3H); 0.9 (t, 3H).

40 MS [m+1]: 441

Los compuestos de los Ejemplos 44 y 57 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 43.

**Ejemplo 44: *N*-[3-(4,4,4-Trifluorobutil)-2,3,4,5-tetra-hidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencen-sulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.9 (d, 2H); 7.7 (d, 2H); 7.0 (d, 1H); 6.9 (s, 1H); 6.8 (s, 1H); 6.6 (bs, 1H); 2.8 (m, 4H); 2.6 (m, 4H); 2.5 (m, 2H); 2.2 (m, 2H); 1.8 (m, 2H).

5 MS [m+1]: 481

**Ejemplo 45: Clorhidrato de *N*-[3-(4,4,4-trifluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometoxi)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 12.8 (s, 1H); 9.8 (s, 1H); 7.8 (d, 2H); 7.2 (d, 2H); 7.0 (m, 3H); 3.8 (m, 2H); 3.7 (m, 2H); 3.1 (m, 2H); 2.8 (m, 4H); 2.2 (m, 4H).

10 MS [m+1]: 497

**Ejemplo 46: Clorhidrato de *N*-[3-isobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencen-sulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.6 (s, 1H); 9.9 (bs, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 3.6 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 2.9 (m, 6H); 2.1 (m, 1H); 1.6 (d, 6H).

15 MS [m+1]: 427

**Ejemplo 47: Clorhidrato de *N*-[3-(ciclopropilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 10.6 (s, 1H); 10.5 (bs, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 3.7 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.0 (m, 2H); 2.9 (m, 4H); 1.1 (m, 1H); 0.7 (m, 2H); 0.4 (m, 2H).

20 MS [m+1]: 425

**Ejemplo 48: Clorhidrato de *N*-[3-etil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.6 (s, 1H); 10.5 (bs, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 3.6 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.2 (m, 2H); 2.8 (m, 4H); 1.3 (t, 3H).

25 MS [m+1]: 399

**Ejemplo 49: Clorhidrato de *N*-{3-[3-(ciclohexiloxi)-propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il}-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.6 (s, 1H); 10.2 (bs, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 3.6 (m, 2H); 3.5 (m, 2H); 3.2 (m, 4H); 2.9 (m, 4H); 1.9 (m, 2H); 1.8 (m, 2H); 1.7 (m, 2H); 1.5 (m, 1H); 1.2 (m, 6H).

30 MS [m+1]: 511

**Ejemplo 50: Clorhidrato de *N*-{3-[3-(ciclohexiloxi)propil]-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il}-4-isopropilbencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.6 (bs, 1H); 10.3 (s, 1H); 7.7 (d, 2H); 7.4 (d, 2H); 7.1 (d, 1H); 6.9 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.1 (m, 2H); 2.9 (m, 5H); 1.9 (m, 2H); 1.8 (m, 2H); 1.7 (m, 2H); 1.5 (m, 1H); 1.2 (m, 12H).

35 MS [m+1]: 485

**Ejemplo 51: Clorhidrato de *N*-[3-(2-metoxietil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencen-sulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.6 (s, 1H); 10.5 (bs, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 3.7 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 3.4 (m, 2H); 3.3 (s, 3H); 3.2 (m, 2H); 3.0 (m, 2H); 2.9 (m, 2H).

MS [m+1]: 429

**Ejemplo 52: Clorhidrato de *N*-[3-(3-metoxipropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

5 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.6 (s, 1H); 10.5 (bs, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 3.6 (m, 2H); 3.3 (m, 4H); 3.2 (s, 3H); 3.1 (m, 2H); 2.9 (m, 4H); 2.0 (m, 2H).

MS [m+1]: 443

**Ejemplo 53: Clorhidrato de *N*-{3-[2-(4-(fluorofenil)-etil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

10 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.6 (m, 2H); 8.0 (s, 4H); 7.3 (dd?, 2H); 7.2 (dd?, 2H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 3.7 (m, 2H); 3.3 (m, 4H); 3.1 (m, 2H); 3.0 (m, 4H).

MS [m+1]: 493

**Ejemplo 54: Clorhidrato de *N*-[3-(3-fenilpropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencen-sulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

15 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.7 (bs, 1H); 10.6 (s, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.3 (m, 2H); 7.2 (m, 3H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 3.7 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.1 (m, 2H); 2.9 (m, 4H); 2.7 (m, 2H); 2.0 (m, 2H).

MS [m+1]: 489

**Ejemplo 55: Clorhidrato de *N*-[3-(ciclohexilmetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-isopropilbencensulfonamida(no de acuerdo con la invención)**

MS [m+1]: 441

20 **Ejemplo 56: Clorhidrato de 4-isopropil-*N*-(3-metil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

MS [m+1]: 359

**Ejemplo 57: Clorhidrato de *N*-(3-ciclopropilmetil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-4-isopropilbencensulfonamida(no de acuerdo con la invención)**

25 MS [m+1]: 399

**Ejemplo 58: Clorhidrato de *N*-(3-alil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-4-trifluorometil)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

Método B

30 Se disolvieron 220 mg (0.54 mmoles) de *N*-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida y 70 µl (0.81 mmoles) de bromuro de alilo en 10 ml de dimetilformamida y, a temperatura ambiente, se agregaron 0.30 ml (2.16 mmoles) de trietilamina. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se agregaron 50 ml de agua, y la mezcla se extrajo dos veces con éter dietílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron, y el residuo se convirtió en el clorhidrato con ácido clorhídrico etéreo. Rendimiento: 160 mg (57% de teoría).

35 <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.9 (bs, 10.6 (s, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 6.0 (m, 1H); 5.5 (m, 2H); 3.8 (m, 2H); 3.6 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 2.9 (m, 4H).

MS [m+1]: 411

Los compuestos de los Ejemplos 59 y 66 se prepararon de manera análoga al Ejemplo 58.

40 **Ejemplo 59: Clorhidrato de *N*-(3-prop-2-inil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)**

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 11.4 (bs, 1H); 10.6 (s, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 4.2 (m, 2H); 3.9 (bs, 1H), 3.7 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 2.9 (m, 4H).

MS [m+1]: 409

5 **Ejemplo 60:** Clorhidrato de *N*-[3-(3-fluoropropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.9 (bs, 1H); 10.6 (s, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 4.6 (m, 1H); 4.5 (m, 1H); 3.7 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.2 (m, 2H); 2.9 (m, 4H); 2.2 (m, 2H).

MS [m+1]: 431

10 **Ejemplo 61:** Clorhidrato de *N*-[3-(3-fenoxipropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

El compuesto antes mencionado se obtuvo haciendo reaccionar la *N*-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida con (3-bromopropoxi)-benceno. (no de acuerdo con la invención)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.7 (bs, 1H); 10.6 (s, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.3 (t, 2H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (m, 3H); 4.0 (m, 2H); 3.7 (m, 2H); 3.3 (m, 4H); 3.0 (m, 4H); 2.2 (m, 2H).

15 MS [m+1]: 505

**Ejemplo 62:** Clorhidrato de *N*-[3-(2,2-difluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 11.5 (bs, 1H); 10.6 (s, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 6.7 (m, 1H); 3.7 (m, 4H); 3.3 (m, 2H); 3.1 (m, 2H); 3.0 (m, 2H).

20 MS [m+1]: 435

**Ejemplo 63:** Clorhidrato de *N*-[3-(4-fluorobutil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.7 (bs, 1H); 10.6 (s, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.3 (m, 2H); 7.2 (m, 3H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 4.5 (m, 1H); 4.4 (m, 1H); 3.6 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.1 (m, 2H); 2.9 (m, 4H); 1.8 (m, 2H); 1.7 (m, 2H).

25 MS [m+1]: 431

**Ejemplo 64:** Clorhidrato de *N*-(3-butil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.7 (bs, 1H); 10.6 (s, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 3.6 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 3.1 (m, 2H); 2.9 (m, 4H); 1.7 (m, 2H); 1.3 (m, 2H); 0.9 (t, 3H).

30 MS [m+1]: 427

**Ejemplo 65:** Clorhidrato de *N*-(3-alil-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il)-4-(isopropil)bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

MS [m+1]: 385

35 **Ejemplo 66:** Clorhidrato de *N*-[3-(3-fluoropropil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-isopropilbencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

MS [m+1]: 405

**Ejemplo 67:** Clorhidrato de *N*-[3-(2-fluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzacepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida (no de acuerdo con la invención)

Método C



67.1 *N*-[3-(2-Fluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il]-4-(trifluorometil)bencensulfonamida

Se disolvieron 700 mg (1.89 mmoles) de *N*-(2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il)-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida y 109 µl (1.89 mmoles) de cloruro de fluoroacetilo en 10 ml de tetrahidrofurano y, a temperatura ambiente, se agregaron 0.79 ml (5.67 mmoles) de trietilamina. Después de agitación a temperatura ambiente durante 5 minutos, el solvente se evaporó. El residuo se absorbió en 20 ml de agua y se extrajo con 50 ml de éter dietílico. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio y luego se evaporó a sequedad. Rendimiento: 600 mg (65% de teoría).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.4 (bs, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.0 (d, 1H); 6.9 (s, 1H); 6.8 (d, 1H); 5.2 (s, 1H); 5.1 (s, 1H); 3.5 (m, 2H); 3.3 (m, 2H); 2.8 (m, 2H); 2.7 (m, 2H).

10 MS [m+1]: 431

67.2 Clorhidrato de *N*-[3-(2-fluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida

Se introdujeron 3 ml de una solución 1.5 molar de borano en tetrahidrofurano (4.5 mmoles) en 20 ml de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se disolvieron 300 mg (0.61 mmoles) de *N*-[3-(2-fluoroetil)-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-3-benzazepin-7-il]-4-(trifluorometil)-bencensulfonamida en 10 ml de tetrahidrofurano. Esta solución se agregó gota a gota al recipiente de reacción, y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas. El solvente se removió entonces. El residuo se mezcló con 30 ml de agua, se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con 50 ml de éter dietílico. La fase acuosa se volvió alcalina con solución de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato etílico. Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se evaporaron, y el residuo se convirtió al clorhidrato con ácido clorhídrico etéreo. Rendimiento: 143 mg (47% de teoría).

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO): 10.9 (bs, 1H); 10.6 (s, 1H); 8.0 (s, 4H); 7.1 (d, 1H); 7.0 (s, 1H); 6.9 (d, 1H); 4.9 (m, 1H); 4.8 (m, 1H); 3.7 (m, 2H); 3.6 (m, 1H); 3.5 (m, 1H); 3.3 (m, 2H); 3.0 (m, 2H); 2.9 (m, 2H).

MS [m+1]: 417

## B) Ejemplos de formas farmacéuticas

25 Tabletas:

Las tabletas de la siguiente composición se comprimieron en una prensa de tabletas de manera convencional:

40 mg de la sustancia del Ejemplo 2

120 mg de almidón de maíz

13.5 mg de gelatina

30 45 mg de lactosa

2.25 mg de Aerosil® (sílice químicamente puro en distribución submicroscópicamente fina)

6.75 mg de almidón de patata (como pasta al 6%)

Tabletas recubiertas con azúcar:

35 20 mg de la sustancia del Ejemplo 2

60 mg de la composición núcleo

70 mg de la composición del recubrimiento de azúcar

La composición núcleo consiste de 9 partes de almidón de patata, 3 partes de lactosa y 1 parte de copolímero de vinilpirrolidona/acetato vinílico 60:40. La composición de recubrimiento de azúcar consiste de 5 partes de sacarosa,

2 partes de almidón de maíz, 2 partes de carbonato de calcio y 1 parte de talco. Las tabletas recubiertas con azúcar producidas de esta manera se proporcionan subsecuentemente con un recubrimiento entérico.

C) Investigaciones biológicas – estudios de enlace del receptor:

5 La sustancia a ser analizada se disolvió ya sea en metanol/Chremophor® (BASF-AG) o en sulfóxido dimetílico y luego se diluyó con agua a la concentración deseada.

I. Receptor D<sub>3</sub> de dopamina:

10 La mezcla (0.250 ml) se compuso de membranas de ~ 10<sup>6</sup> células HEK-293 con receptores D<sub>3</sub> de dopamina, humanos, expresados de manera estable, 0.1 nM de [<sup>125</sup>I]-yodosulprida y amortiguador de incubación (enlace total) o con sustancia de análisis adicional (gráfica de inhibición) ó 1 µM de espiperona (enlace no-específico). Se realizaron ensayos por triplicado.

El amortiguador de incubación contuvo 50 mM de Tris, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de CaCl<sub>2</sub>, 2 mM de MgCl<sub>2</sub> y albúmina de suero bovino al 0.1%, 10 µM de quinolona, ácido ascórbico al 0.1% (preparado nuevo cada día). El amortiguador se ajustó a pH 7.4 con HCl.

II. Receptor D<sub>2L</sub> de dopamina:

15 La mezcla (1 ml) se compuso de membranas de ~ 10<sup>6</sup> células HEK-293 con receptores D<sub>2L</sub> de dopamina (isoforma larga), humanos, expresados de manera estable, y 0.01 nM de [<sup>125</sup>I]-yodoespiperona y amortiguador de incubación (enlace total) o con sustancia de análisis adicional (gráfica de inhibición) ó 1 µM de haloperidol (enlace no-específico). Se realizaron ensayos por triplicado.

20 El amortiguador de incubación contuvo 50 mM de Tris, 120 mM de NaCl, 5 mM de KCl, 2 mM de CaCl<sub>2</sub>, 2 mM de MgCl<sub>2</sub> y albúmina de suero bovino al 0.1%. El amortiguador se ajustó a pH 7.4 con HCl.

III. Medición y evaluación:

25 Después de la incubación a 25°C durante 60 minutos, las mezclas se filtraron a través de filtros de fibra de vidrio Whatman GF/B bajo vacío utilizando un cosechador de células. Los filtros se transfirieron mediante un sistema de transferencia de filtros en viales de centelleo. Después de la adición de 4 ml de Ultima Gold® (Packard), las muestras se agitaron durante una hora y luego la radioactividad se contabilizó en un Beta Counter (Packard, Tricarb 2000 ó 2200CA). Los valores cp se convirtieron en dpm por medio de una serie de apagado estándar con la ayuda del propio programa del instrumento.

Se evaluaron las gráficas de inhibición mediante un análisis de regresión no-lineal, iterativo, utilizando el Sistema de Análisis Estadístico (SAS) similar al programa "LIGAND" descrito por Munson y Rodbard.

30 Los compuestos de la invención mostraron muy buenas afinidades para el receptor D<sub>3</sub> en estos ensayos (< 100 nM, frecuentemente < 50 nM) y se enlazaron selectivamente al receptor D<sub>3</sub>. Los resultados de los ensayos de enlace, se indican en la Tabla 1.

Tabla 1:

| Ejemplo         | K <sub>i</sub> (D <sub>3</sub> ) [nM] | Selectividad vs. D <sub>2L</sub> <sup>*</sup> |
|-----------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|
| 2 <sub>-1</sub> | 7.1                                   | 99                                            |
| 3 <sub>-1</sub> | 4.1                                   | 68                                            |
| 4 <sub>-1</sub> | 0.5                                   | 435                                           |
| 5 <sub>-1</sub> | 1                                     | 368                                           |
| 6 <sub>-1</sub> | 5.8                                   | 252                                           |
| 7               | 4.1                                   | 120                                           |
| 8 <sub>-1</sub> | 0.3                                   | 330                                           |

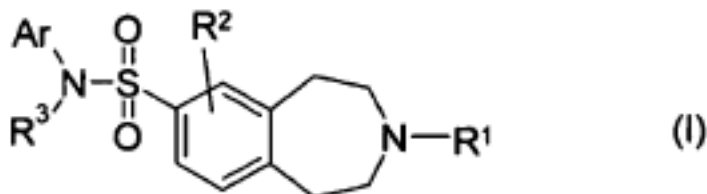
| Ejemplo          | $K_i (D_3)$ [nM] | Selectividad vs. $D_2L^*$ |
|------------------|------------------|---------------------------|
| 10 <sub>-1</sub> | 16.5             | 271                       |
| 11 <sub>-1</sub> | 4.7              | 112                       |
| 12 <sub>-1</sub> | 7.2              | 90                        |
| 13 <sub>-1</sub> | 0.6              | 143                       |
| 14 <sub>-1</sub> | 3.6              | 113                       |
| 16 <sub>-1</sub> | 8.1              | 142                       |
| 17 <sub>-1</sub> | 4.5              | 68                        |
| 18 <sub>-1</sub> | 7.3              | 85                        |
| 19 <sub>-1</sub> | 3                | 65                        |
| 20 <sub>-1</sub> | 7.1              | 85                        |
| 21 <sub>-1</sub> | 16               | 47                        |
| 22 <sub>-1</sub> | 13               | 46                        |
| 31 <sub>-1</sub> | 1                | 63                        |
| 35               | 28.2             | 40                        |
| 36 <sub>-1</sub> | 1                | 446                       |
| 56 <sub>-1</sub> | 1.2              | 66                        |
| 57 <sub>-1</sub> | 2.1              | 115                       |
| 58 <sub>-1</sub> | 3.4              | 84                        |
| 65 <sub>-1</sub> | 0.4              | 141                       |
| 66 <sub>-1</sub> | 1.2              | 146                       |

\*  $K_1(D_{2L})/K_1(D_3)$

<sub>-1</sub>: no de acuerdo con la invención

## REIVINDICACIONES

1.- Una tetrahydrobenzacepina de la fórmula general I



en donde

- 5 Ar es un radical aromático el cual se selecciona de fenilo y un radical heteroaromático, con 5 ó 6 miembros, que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos los cuales se seleccionan independientemente entre sí de O, N y S, donde el radical aromático pueden tener 1, 2 ó 3 sustituyentes los cuales se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> el cual opcionalmente se sustituye una o más veces por OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o fenilo, alquenilo con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> el cual se sustituye opcionalmente una o más veces por OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o fenilo, o alquinilo con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> el cual se sustituye opcionalmente una o más veces, por OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o fenilo, o cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> el cual se sustituye opcionalmente una o más veces, por OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno o fenilo, o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ó halógeno, CN, OR<sup>4</sup>, COOR<sup>4</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, NO<sub>2</sub>, SR<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>8</sup>, COR<sup>8</sup>, y fenilo el cual opcionalmente tiene uno, dos o tres sustituyentes los cuales se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>, CN, fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> ó halógeno, donde el fenilo y el radical heterocíclico también se pueden fusionar a un carbociclo aromático o no-aromático, con 5 ó 6 miembros, o el fenilo se puede fusionar a un heterociclo aromático o no-aromático, con 5 ó 6 miembros, el cual tiene 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados de O, N y S;

- 20 R<sup>1</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alquenilo con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, haloalquenilo con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquinilo con C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquinilo con C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquilcarbonilo con C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilcarbonilo con C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> ó alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> sustituido el cual lleva un sustituyente el cual se selecciona de OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, fenilo, fenoxi, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquiloxi con C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, donde los últimos cuatro grupos mencionados opcionalmente pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados de OH, CN, NO<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno;

R<sup>2</sup> es hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, OH, NO<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>4</sup>, NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> ó CONR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>;

- 25 R<sup>3</sup> es hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilcarbonilo con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, fenilo-alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ó fenilcarbonilo, donde el fenilo en los últimos tres radicales mencionados opcionalmente puede tener 1, 2 ó 3 sustituyentes los cuales se seleccionan independientemente entre sí de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno;

- 30 R<sup>4</sup> a R<sup>8</sup> son independientemente entre sí H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> el cual opcionalmente puede llevar un sustituyente, seleccionado de OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y fenilo opcionalmente sustituido, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> o fenilo, donde R<sup>6</sup> también puede ser un grupo COR<sup>9</sup> en el cual R<sup>9</sup> es H, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> el cual se sustituye opcionalmente por OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> ó fenilo opcionalmente sustituido, o haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ó fenilo, donde

R<sup>5</sup> con R<sup>6</sup> junto con el átomo de nitrógeno al cual los mismos están enlazados, también pueden ser un heterociclo N saturado o insaturado, con 5 ó 6 miembros, el cual opcionalmente puede tener un heteroátomo adicional seleccionado de O, S y NR<sup>10</sup> como miembro de anillo, donde R<sup>10</sup> es hidrógeno o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>;

- 35 los N-óxidos de este compuesto, las sales de adición ácida, fisiológicamente toleradas, de este compuesto y las sales de adición ácida, fisiológicamente toleradas, de los N-óxidos de I.

2.- Una tetrahydrobenzacepina de la fórmula general I como se reivindica en la reivindicación 1, en la cual R<sup>2</sup> es hidrógeno.

- 40 3.- Una tetrahydrobenzacepina de la fórmula general I como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual Ar es fenilo el cual puede ser sustituido de la manera antes mencionada.

4.- Una tetrahydrobenzacepina de la fórmula general I como se reivindica en la reivindicación 3, caracterizada porque el fenilo es no-sustituido o tiene 1 ó 2 sustituyentes, de los cuales un sustituyente está dispuesto en la posición para en relación a la variable Y.

5 5.- Una tetrahydrobenzacepina de la fórmula general I como se reivindica en la reivindicación 3 o 4, en la cual los sustituyentes se seleccionan de alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alqueno con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>, alquino con C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> y fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>.

6.- Un compuesto como se reivindica en la reivindicación 1, en donde Ar es fenilo el cual lleva un radical R<sup>P</sup> el cual está localizado en la posición para del anillo de fenilo en donde R<sup>P</sup> tiene la siguiente fórmula R<sup>P</sup>:



en donde

Y es N, CH o CF,

15 R<sup>a1</sup> y R<sup>a2</sup> son independientemente entre sí seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> fluorado, siempre y cuando Y sea CH o CF uno de los radicales R<sup>a1</sup> ó R<sup>a2</sup> también puede ser hidrógeno o fluor, o

R<sup>a1</sup> y R<sup>a2</sup> forman un radical (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> en donde 1 ó 2 de los átomos de hidrógeno pueden ser reemplazados por fluor y en donde m es 2, 3 ó 4.

20 7.- Una tetrahydrobenzacepina de la fórmula general I como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde Ar es un radical heteroaromático, con 5 ó 6 miembros, que tiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos los cuales se seleccionan independientemente entre sí de O, N y S, donde el radical heteroaromático puede sustituirse de la manera antes mencionada.

25 8.- Una tetrahydrobenzacepina de la fórmula general I como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la cual R<sup>1</sup> tiene la fórmula general CH<sub>2</sub>-R<sup>1a</sup> en la cual R<sup>1a</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alqueno con C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, haloalqueno con C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, alquino con C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, haloalquino con C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, ó alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> el cual tiene un sustituyente el cual se selecciona de OH, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, fenilo, fenoxi, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y cicloalquilo con C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, donde los últimos cuatro grupos mencionados opcionalmente pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno, o alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilamino con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, di-alquilamino con C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo, fenoxi, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> ó cicloalquilo con C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, donde los últimos cuatro grupos mencionados opcionalmente pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados de alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y halógeno.

30

9.- Una tetrahydrobenzacepina de la fórmula general I como se reivindica en la reivindicación 8, en la cual R<sup>1a</sup> es alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, alqueno con C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, alquino con C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub>, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> ó fluoroalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>.

35 10.- Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende al menos un ingrediente activo seleccionado del compuesto de la fórmula general I como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, las sales de adición ácida, toleradas fisiológicamente de I, los N-óxidos de los compuestos de la fórmula general I, y las sales de adición ácida, toleradas fisiológicamente de I, cuando sea pertinente junto con los portadores y/o excipientes fisiológicamente aceptables.

40 11.- El uso de al menos un compuesto de la fórmula general I como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, sus sales de adición ácida, sus N-óxidos y las sales de adición ácida de los N-óxidos para producir una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos que respondan a la influencia de los antagonistas o agonistas del receptor D<sub>3</sub> de dopamina.

12.- El uso como se reivindica en la reivindicación 11, para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central.

13.- El uso como se reivindica en la reivindicación 11, para el tratamiento de desórdenes de la función renal.